



Università degli Studi di Pisa  
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica,  
Molecolare e dell'Area Critica

***Caffeina quale adiuvante nel controllo del  
dolore post-operatorio in chirurgia  
addominale minore***

Relatore

Prof. Francesco Giunta

Candidata

Barbara Guerrieri

Anno Accademico 2013-2014

<b>1.Introduzione</b>	3
1.1 Generalità sul dolore	3
1.2 Il dolore postoperatorio	5
1.3 La neurobiologia del dolore	7
1.4 La trasmissione del dolore	12
<b>2.Farmaci analgesici</b>	18
<b>3.Paracetamolo</b>	29
<b>4.Caffeina</b>	33
<b>5.Lo studio</b>	41
5.1 Scopo della tesi	41
5.2 Materiali e metodi	42
<b>6. Risultati</b>	45
<b>7.Discussione e Conclusioni</b>	58
<b>8.Bibliografia</b>	61
<b>9.Appendice</b>	63

# **1.Introduzione**

## ***1.1 Generalità sul dolore***

Il dolore è definito come:

" Una sgradevole esperienza sensoriale ed emotiva, associata ad un effettivo o potenziale danno tissutale o comunque descritta come tale. Il dolore è SEMPRE un'esperienza soggettiva. Ogni individuo apprende il significato di tale parola attraverso le esperienze correlate ad una lesione durante i primi anni di vita.

Sicuramente si accompagna ad una componente somatica, ma ha anche carattere spiacevole perciò riconosce anche una carica emozionale".<sup>1</sup>

L' ASA definisce il dolore postoperatorio come un " Dolore acuto persistente del paziente chirurgico dovuto alla malattia preesistente, all'atto chirurgico o alla combinazione tra malattia preesistente e procedura chirurgica ".

La definizione racchiude il carattere di ineluttabilità e prevedibilità del dolore, che comparirà al cessare degli effetti dei farmaci anestetici, con variazioni per sede, intensità e durata.

Il dolore post operatorio e post traumatico rappresenta circa l'80% del dolore che le persone provano in ospedale<sup>1</sup> ; pertanto rappresenta un vero problema sanitario che non può essere ignorato. Spesso il paziente che deve essere sottoposto a trattamento chirurgico o post traumatico teme questo non per i rischi più o meno gravi che esso può comportare ma per la prospettiva del dolore che deve "sopportare" e che è considerato, nella nostra cultura, parte integrante del percorso terapeutico.

Il dolore è variabile da soggetto a soggetto e nella stessa persona nel tempo; questa variabile non è solo funzione della patologia preesistente, della sede, del tipo e

dell'importanza dell'intervento terapeutico, ma anche, ed a volte prevalentemente, funzione di quei fattori psicologici che correlano il dolore alla lesione.<sup>1</sup> Questa correlazione è legata a molteplici aspetti quali l'età, la cultura, la religione, la scolarità, la condizione socio-economica ed è dipendente dalla storia stessa della persona intesa come memoria del dolore passato<sup>1</sup>. Il dolore deve quindi essere visto come la composizione di una componente percettiva (definita *nocicezione*), che costituisce l'aspetto neurobiologico del dolore, e prevede la modalità sensoriale che permette la ricezione ed il trasporto al sistema nervoso centrale di stimoli potenzialmente lesivi per l'organismo. A cui si aggiunge anche una componente esperienziale del tutto privata (la vera e propria esperienza del dolore), che è lo stato psichico collegato alla percezione di una sensazione spiacevole<sup>2</sup>.

Il dolore è un'esperienza fisiologica, un sintomo vitale/esistenziale, un sistema di difesa, quando rappresenta un segnale d'allarme per una lesione tissutale, essenziale per evitare un danno. Diventa patologico quando si automantiene, perdendo il significato iniziale e diventando a sua volta una malattia (sindrome dolorosa)<sup>3</sup>. Il dolore che va aldilà della funzione di allarme è spesso rappresentato dal dolore di tipo cronico, fortemente invalidante per l'individuo. Il solo dolore neuropatico attualmente ha un impatto su più di 15 milioni di persone in Europa e negli USA da soli<sup>2</sup>

Assume fondamentale importanza quindi la ricerca di nuovi trattamenti per il dolore:

- per la ricerca di base, nella comprensione dei meccanismi di base del dolore e dei fenomeni neurobiologici ad esso correlati;
- per la ricerca clinica, nello sforzo di formulare disegni terapeutici più accurati ed efficaci per i pazienti;
- per la sanità pubblica, nella prospettiva di ridurre gli enormi costi della terapia del dolore;

-ultima, ma più importante di tutte, per migliorare la qualità della vita dell'individuo sofferente, spesso a lungo impossibilitato a trovare un rimedio efficace contro la propria sofferenza.

## ***1.2 Il dolore postoperatorio***

Abbiamo già definito il dolore postoperatorio e segnalato le componenti soggettive , emotive , culturali che si aggiungono all'affettivo danno locale dei tessuti.

Nel dolore postoperatorio venendo meno il ruolo protettivo del “dolore fisiologico” (permettere cioè all'individuo di allontanarsi dalla fonte del danno e favorire con l'immobilità il recupero), le complesse risposte umorali da esso determinate (“dolore patologico”) che all'inizio favoriscono il mantenimento dell'omeostasi, quando eccessive e prolungate, possono provocare delle alterazioni organiche, psicologiche e comportamentali (ansia, insonnia, depressione etc.) che coinvolgono il paziente per lungo tempo dopo l'intervento e possono influenzare in maniera del tutto negativa il recupero funzionale.

Evidenze di una ospedalizzazione più corta, di una diminuzione della morbidità e della mortalità sono state riportate in associazione con una efficace analgesia postoperatoria. L'obiettivo è principalmente quello di migliorare il comfort del paziente inibendo gli impulsi nocicettivi indotti dal trauma e riducendo le risposte riflesse autonome e somatiche dovute al dolore; migliorare quindi il recupero delle funzioni permettendo al paziente di respirare, tossire e muoversi più facilmente e riducendo allo stesso tempo le complicanze respiratorie, cardiovascolari e tromboemboliche.

In seguito ad un intervento chirurgico laddove i tessuti periferici vengono danneggiati la sensazione di dolore evocata da successivi stimoli è più intensa di quella provocata dagli stessi stimoli applicati a tessuti integri. Questo fenomeno, detto iperalgesia, può essere

dovuto alla diminuzione della soglia dei nocicettori e all'aumento dell'intensità del dolore evocato da stimoli soprasoglia.<sup>4</sup> L'iperalgesia può manifestarsi :

-in corrispondenza del tessuto leso (iperalgesia primaria) : deriva da modificazioni della sensibilità dei nocicettori

-a livello delle aree circostanti non interessate dalla lesione (iperalgesia secondaria).

Questa sembra sia dovuta alla sensibilizzazione di nocicettori dotati di numerose branche collaterali, una delle quali innerva la sede colpita dalla lesione

A livello del tessuto danneggiato vengono liberate sostanze chimiche algogene :

- potassio ed istamina (H) che fuoriuscendo dal liquido intracellulare sono in grado di eccitare i nocicettori polimodali;
- l'acetilcolina, la serotonina (5HT) e l'adenosintrifosfato vengono liberate per la lesione cellulare e sono anche esse in grado di attivare o sensibilizzare i nocicettori;
- la bradichinina (BK), prodotta a livello della lesione dal chininogeno plasmatico per azione della callicreina, è una delle più potenti sostanze algogene che attiva e sensibilizza i recettori polimodali;
- le prostaglandine (PG), sintetizzate dall'acido arachidonico per azione dell'enzima ciclo-ossigenasi, tra i più potenti ed ubiquitari mediatori dell'infiammazione, causano iperalgesia e sensibilizzano i nocicettori primari afferenti;
- i leucotrieni, anche questi derivati dall'acido arachidonico per azione dell'enzima lipo-ossigenasi, provocano iperalgesia;
- la sostanza P (SP), polipeptide presente nelle fibre afferenti amieliniche che si libera durante la loro attività, è un potente vasodilatatore.

A livello del danno tissutale si ha un rilascio di ioni K e sintesi di BK e prostaglandine, nonché di leucotrieni e trombossani. Gli ioni K, le BK attivate e le PG sensibilizzano i

nocicettori con l'attivazione delle fibre nervose afferenti primarie determinando, quindi, quella che viene definita iperalgesia primaria.

Tali impulsi nocicettivi non si propagano solo verso il midollo spinale ma anche su assoni collaterali dove viaggiano impulsi antidromici che determinano il rilascio di SP dalle terminazioni nervose e quindi vasodilatazione e aumento della permeabilità vascolare (edema) .

La vasodilatazione e l'alterata permeabilità capillare aumentano il rilascio di BK che stimola le afferenze primarie con liberazione di ulteriore SP . La SP inoltre stimola formazione di istamina dalle mast-cellule e di 5-HT dalle piastrine. La H e la 5-HT attivano anche esse le afferenze primarie con un ulteriore rilascio di SP e quindi un nuovo circolo vizioso è innescato. Gli stessi autacoidi inoltre attivano i nocicettori vicini dando origine alla iperalgesia secondaria.

Questo incremento di attività simpatica può causare vasocostrizione, ischemia locale tissutale, aumento della concentrazione di idrogenioni ( $H^+$ ) e quindi ulteriore aumento nella sensibilità dolorifica .

In funzione di quanto detto la lesione di cute, muscoli, aponeurosi, foglietti peritoneali o pleurici nonché la sezione di terminazioni nervose periferiche determina una sensazione algica acuta e abbastanza ben localizzata alla quale, in determinate circostanze, si sovrappone quella molto meno definita legata alla attivazione dei nocicettori A dei muscoli lisci degli organi cavi.

### ***1.3 Neurobiologia del dolore***

Come ogni altra modalità percettiva (tatto, propriocezione ,sensazioni termiche) il dolore è mediato da una classe specifica di recettori e tutte le informazioni vengono ritrasmesse dai

neuroni del gangli delle radici dorsali. Questi neuroni hanno una morfologia complessa : hanno un corpo cellulare che è situato in un ganglio delle radici dorsali annesso ad un nervo spinale, l' assone presenta due rami, uno diretto verso la periferia, la cui terminazione possiede proprietà specifiche che lo rendono sensibile ad una particolare forma di energia dello stimolo, e l'altro diretto al sistema nervoso centrale. Quest'ultimo insieme alla restante parte del ramo periferico vengono denominati fibre afferenti primarie e trasmettono le informazioni e le caratteristiche degli stimoli al sistema nervoso centrale. Una larga popolazione di fibre afferenti possiede una soglia elevata di attivazione e risponde preferibilmente a stimoli intensi e nocivi. Queste fibre afferenti sono chiamate *nocicettori*, e controllano costantemente l'ambiente che circonda le loro terminazioni periferiche. Questi neuroni rispondono selettivamente e rapidamente a stimoli meccanici, termici o chimici, che hanno un'intensità sufficiente a causare un danno del tessuto, o di una qualità che indica un danno tissutale esistente. Al contrario dei normali recettori, i nocicettori sono polimodali, ovvero possono essere attivati da diversi tipi di stimoli che possono produrre dolore, come un forte calore, uno stimolo meccanico intenso, oppure da vari agenti chimici. Essi sono costituiti dalle terminazioni periferiche di neuroni sensitivi primari i cui corpi cellulari sono situati nei gangli delle radici dorsali <sup>4</sup>( e nel ganglio di Gasser, annesso al nervo trigemino).I nocicettori sono i recettori sensitivi cutanei meno differenziati. A differenza dei recettori specializzati che trasmettono informazioni di altre modalità somatosensitive, i nocicettori sono formati da terminazioni nervose libere, prive di strutture periferiche in grado di trasdurre e filtrare le informazioni contenute negli stimoli periferici. I nocicettori vengono classificati in base a : 1) la velocità di Conduzione 2) il tipo di stimolo che evoca la risposta 3) le caratteristiche temporali della risposta allo stimolo. Nello specifico distinguiamo:



Fibre C nocicettive meccaniche e termiche: sono fibre di piccolo diametro e conducono ad una velocità di 0,5-2 m/s .Sono fibre afferenti amieliniche che rispondono a stimoli meccanici e termici.<sup>4</sup> Le loro soglie meccaniche e termiche sono sostanzialmente più elevate di quelle dei meccanorecettori a bassa soglia e delle fibre del calore descritte sopra. La maggior parte di queste fibre risponde anche ad agenti chimici e possono quindi essere considerate polimodali.Si attivano per stimoli di temperatura di circa 45°C , e da questa soglia in poi la loro attività correla con il giudizio umano di “dolore bruciante”<sup>2</sup>. La lunga latenza della sensazione di dolore bruciante sulla pelle glabra della mano è inoltre consistente con la lenta velocità di conduzione delle fibre C periferiche<sup>2</sup>.

Fibre A $\delta$  nocicettive:sono di piccolo diametro , dotate di una sottile guaina mielinica e conducono alla velocità di 5-30 m/s. L' attivazione di questi recettori provoca sensazioni di dolore acuto di tipo puntorio.<sup>4</sup> Esistono tre distinti tipi di fibre A. Le fibre del tipo I e del tipo II rispondono tipicamente a calore e a stimoli meccanici e chimici, e sono anch'essi recettori polimodali. Un altro gruppo di fibre A non risponde a stimoli termici; queste fibre sono state chiamate meccanorecettori a soglia elevata<sup>2</sup> . La soglia del calore per le fibre A nocicettive di tipo II è elevata, in genere intorno ai 47°C; esse rispondono a stimoli di breve durata (meno di un sec), e sono presenti nella pelle glabra e pelosa, e hanno una soglia meccanica relativamente bassa (5 bars). Le fibre di tipo I rispondono vigorosamente dopo una stimolazione di calore maggiore di 53°C, più prolungata nel tempo. La loro risposta ad uno stimolo di calore mantenuto si adatta velocemente, e in contrasto alla loro bassa soglia per il calore, esse hanno una soglia meccanica relativamente alta (15 bars), spesso non rispondendo proprio agli stimoli meccanici.<sup>2</sup> Le fibre di tipo II si trovano solamente nella pelle pelosa. Negli ultimi anni è stata posta una particolare attenzione su una classe di nocicettori che normalmente non rispondono a stimoli meccanici o termici anche ad alta soglia ma che in presenza di infiammazione e quindi di sensibilizzazione

chimica diventano responsivi e scaricano vigorosamente anche con stimoli normali. Questi recettori sono stati nominati “recettori silenti”<sup>2</sup>

La diversità funzionale esibita dai neuroni nocicettivi riflette una corrispondente diversità nei meccanismi attraverso i quali gli stimoli nocivi che sollecitano i loro terminali vengono trasdotti in una depolarizzazione di membrana. Differenti proteine di membrana rispondono a stimoli chimici, termici e meccanici, con un’elevata e specializzata capacità sensoriale.

Una lesione ad un tessuto determina la produzione e la liberazione di diversi tipi di ioni, nucleotidi, lipidi, peptidi, aminoacidi derivati e proteine, capaci di attivare i nocicettori o di aumentare la loro risposta a uno stimolo meccanico o termico. Studi elettrofisiologici e farmacologici su colture di neuroni nocicettivi dissociati hanno rivelato che taluni agenti chimici (es. protoni e capsaicina) depolarizzano direttamente i neuroni nocicettivi attraverso l’apertura di canali ionici permeabili al sodio e/o al calcio. D’altra parte, agenti come la bradichinina e NGF agiscono rispettivamente su recettori accoppiati a proteine G e su recettori per la tirosin-kinasi, iniziando una cascata di segnali intracellulari che sensitizza i canali ionici depolarizzati e i loro regolatori chimici o fisici. Anche altre sostanze (come glutammato, acetilcolina e ATP) attivano sia i canali ionici che i recettori accoppiati a proteine G, producendo una varietà di effetti sia diretti che indiretti sul potenziale di membrana dei nocicettori. Molte delle sostanze chimiche presenti nei terminali dei nocicettori dopo lesione nervosa o infiammazione, come ad esempio la bradichinina, la prostaglandina E<sub>2</sub> e alcuni tipi di proteasi modulano l’attività neuronale attraverso la loro azione su recettori “metabotropici” accoppiati a proteine G eterotrimeriche intracellulari. L’occupazione dei recettori accoppiati a proteine G (GPCRs) innesca la dissociazione della subunità alfa dell’eterotrimerico della proteina G, il legame di GTP, e la dissociazione della subunità alfa dalle subunità beta e gamma. Come

conseguenza, la subunità alfa attivata e il dimero beta/gamma vanno ciascuno a interagire con una diversa proteina target a valle, canali ionici, enzimi come l'adenilil ciclasi e la fosfolipasi C, e altre molecole. La risultante attivazione della protein chinasi A e C (PKA, PKC), e il rilascio di secondi messaggeri come AMP ciclico, ioni  $\text{Ca}^{2+}$ , PGE<sub>2</sub>, e leucotrieni, possono esercitare profondi effetti sui canali ionici espressi nei terminali dei nocicettori.

Tra i più importanti regolatori dell'eccitabilità dei nocicettori ci sono le *neurotrofine*. Questi polipeptidi si suddividono in due classi generali: la famiglia dei fattori di crescita nervosa (NGF, BDNF, NT3, NT4/5) e la famiglia delle neurotrofine derivate dalla linea cellulare delle cellule gliali (GDNF, artemeina, persefrina, neurturina).<sup>2</sup> Ciascuna di queste due classi di neurotrofine si lega a una corrispondente classe di recettori e determina l'attivazione della tirosin chinasi la quale a sua volta porta alla stimolazione coordinata di diversi enzimi intracellulari, inclusa la fosfolipasi C e il fosfatidilinositolo 3-chinasi. Attraverso questi percorsi di segnale, le neurotrofine giocano un ruolo critico nello sviluppo e nella sopravvivenza dei neuroni nocicettivi. D'altra parte, tuttavia, esse possono aumentare acutamente l'eccitabilità dei nocicettori e la trasduzione del segnale nocicettivo. Anche le *citochine* della famiglia delle interleuchine, i cui recettori attivano le molecole intracellulari di segnalazione del percorso JAK/STAT, possono sensitizzare acutamente i neuroni nocicettivi.

## ***1.4 La trasmissione del dolore <sup>4</sup>***

Sia le fibre nocicettive A $\delta$  che quelle C , dopo essere entrate nel midollo spinale, si suddividono in più rami. Alcuni di essi entrano nel tratto di Lissauer , dove decorrono in senso rostrale o in senso caudale per alcuni segmenti, mentre altri rami contraggono sinapsi con neuroni del corno dorsale. Le fibre nocicettive terminano principalmente nella parte superficiale del corno dorsale, che comprende la zona marginale ( lamina 1 ) e la sostanza gelatinosa ( lamina 2 ) . Alcune fibre nocicettive A $\delta$  proiettano anche più profondamente e terminano a livello della lamina 5. Le fibre nocicettive stabiliscono connessioni dirette o indirette con 3 principali classi di neuroni del corno dorsale : 1-neuroni di proiezione che ritrasmettono le informazioni sensitive afferenti a centri cerebrali superiori. 2-interneuroni locali eccitatori che ritrasmettono le loro informazioni sensitive a neuroni di proiezione. 3-interneuroni inibitori che regolano il flusso di informazioni nocicettive destinate ai centri superiori. La lamina I del corno dorsale contiene un elevato numero di neuroni di proiezione che elaborano informazioni nocicettive. Alcuni di questi vengono attivati solo dai nocicettori ( sia fibre A $\delta$  che C ) e vengono denominati neuroni nocicettivi specifici. Altri neuroni di proiezione della lamina I, oltre che dai nocicettori, ricevono afferenze anche dai meccanocettori e vengono detti neuroni ad ampio spettro dinamico. La conoscenza dell'organizzazione delle proiezioni delle fibre afferenti periferiche al corno dorsale è importante ai fini dell'interpretazione di molte sindromi dolorose. Per esempio , la conoscenza dell'organizzazione del sistema somatico cutaneo e viscerale permette di spiegare il dolore riferito, che è una forma di dolore che insorge per attivazione di nocicettori di strutture viscerali profonde ma che viene avvertito a livello di certe regioni della superficie somatica. Un meccanismo che potrebbe stare alla base del dolore riferito è costituito dalla convergenza di nocicettori viscerali e cutanei sui medesimi neuroni di proiezione del corno dorsale. Poiché un singolo neurone di proiezione riceve entrambe le

afferenze, i centri superiori non sono in grado di discriminare l'origine dei segnali afferenti e attribuiscono erroneamente il dolore alla cute forse perché i segnali cutanei di norma sono predominanti rispetto a quelli viscerali. I segnali afferenti nocicettivi che raggiungono il midollo spinale vengono poi ritrasmessi ai centri cerebrali superiori dai neuroni di proiezione attraverso 5 importanti vie ascendenti che prendono origine da lamine diverse del corno dorsale.

1 ) il tratto spinotalamico . è la via nocicettiva ascendente del midollo spinale più sviluppata e si origina dai neuroni delle lamine I e V-VII. È costituito dalle fibre di neuroni nocicettivi specifici e ad ampio spettro dinamico che terminano a livello talamico. Questo tratto attraversa la linea mediana ed ascende nella sostanza bianca del cordone anterolaterale contro laterale.

2 ) il tratto spinoreticolare , formato dagli assoni di neuroni nocicettivi della lamina VII e VIII , ascende anch'esso nel quadrante anterolaterale del midollo spinale. A differenza del precedente alcune fibre spino reticolari non si decussano. Alcuni assoni di questo tratto proiettano sia alla formazione reticolare che al talamo.

3 ) il tratto spinomesencefalico , formato da neuroni nocicettivi delle lamine I e V, proietta alla formazione reticolare del mesencefalo , alla parte laterale della sostanza grigia periacqueduttale e ad altre strutture mesencefaliche. La sostanza grigia periacqueduttale stabilisce attraverso l' ipotalamo connessioni reciproche con il sistema limbico.

4 ) alcuni neuroni delle lamine III e IV vengono attivati anche da stimoli nocivi e proiettano al tratto spino cervicale , che decorre nel cordone dorso laterale del midollo spinale e termina nel nucleo cervicale laterale, un piccolo aggregato di neuroni disposto lateralmente al corno dorsale a livello dei segmenti cervicali superiori. Gli assoni che si originano da questo nucleo attraversano la linea mediana ed ascendono nel lemnisco

mediale del tronco dell'encefalo fino a raggiungere alcuni nuclei del mesencefalo e del talamo ( nuclei ventrali postero-laterale e postero-mediale).

5 ) alcuni neuroni nocicettivi delle lamine III e IV inviano i loro assoni alle colonne dorsali del midollo spinale e proiettano , insieme alle collaterali delle fibre afferenti primarie mieliniche di grande diametro, ai nuclei gracile e cuneato del bulbo.

Due importanti nuclei talamici ricevono afferenze dai neuroni spinali di proiezione: il gruppo nucleare mediale ( nucleo centrale laterale e il complesso intralaminare ) che riceve afferenze dai neuroni delle lamine VI – VIII e il gruppo nucleare laterale ( complesso ventrobasale e nuclei posteriori) che riceve afferenze soprattutto dai neuroni nocicettivi specifici delle lamine I e V. Inoltre il talamo mediale riceve una cospicua afferenza somatosensitiva da neuroni delle lamine VI-VIII per il tramite della formazione reticolare. Questa via indiretta è bilaterale e comprende il tratto spinoreticolare che termina a livello della formazione reticolare del bulbo, dalla quale prendono origine le proiezioni reticolari destinate al talamo mediale.

*Dal talamo alla corteccia:* Benchè siano disponibili ampie conoscenze sull'elaborazione corticale delle informazioni tattili , uditive e visive , esistono tuttora notevoli incertezze sui meccanismi di elaborazione corticale delle informazioni dolorifiche. Due classi di neuroni della corteccia somatosensitiva rispondono a stimoli nocivi periferici per il tramite di segnali afferenti ritrasmessi dal talamo. Per le afferenze nocicettive alla corteccia cerebrale non è stata dimostrata una disposizione ordinata, simile a quella delle afferenze di natura tattile che hanno una disposizione somatotopica. Inoltre da studi emerge che lesioni di vaste regioni della corteccia somatosensitiva non provocano alcuna alterazione nelle risposte agli stimoli nocivi e non determinano la perdita della sensibilità dolorifica. A rendere difficile la ricostruzione della mappa delle proiezioni nocicettive alla corteccia

contribuisce indubbiamente il fatto che i nuclei talamici che ricevono afferenze dai neuroni nocicettivi spinali proiettano a regioni diverse della corteccia somatosensitiva. Pertanto, non si può escludere la possibilità che, come avviene per altre modalità sensitive, anche le informazioni nocicettive potrebbero essere elaborate in parallelo a livello corticale.

Interferenze con la percezione del dolore: La variabilità della risposta agli stimoli dolorifici suggerisce l'esistenza, a livello del sistema nervoso centrale, di sistemi modulatori in grado di regolare la sensibilità al dolore. L'attività dei neuroni spinali che riceve afferenze nocicettive può essere modificata da segnali provenienti da altre afferenze di natura non nocicettiva. È stato visto che la stimolazione delle fibre afferenti primarie mieliniche a bassa soglia riduce la risposta dei neuroni del corno dorsale alla stimolazione di nocicettori amielinici, mentre il blocco della conduzione delle fibre mieliniche provoca la comparsa di risposte più potenti da parte di queste cellule. L'attività di certi neuroni spinali non può essere quindi stimata semplicemente in base al livello di attività della afferenze nocicettive, ma piuttosto dal rapporto tra l'attività dei nocicettori amielinici e quella delle afferenze mieliniche non direttamente implicate nella sensibilità dolorifica. Secondo la teoria del “*controllo a cancello*” di Wall e Melzack l'attività delle cellule del corno dorsale può venir modificata dalle fibre afferenti mieliniche A $\alpha$  A $\beta$ , a bassa soglia, e da quella mieliniche, di gruppo C, dai neuroni di proiezione del corno dorsale che ritrasmettono centralmente informazioni provenienti dalla periferia e da interneuroni inibitori che agiscono sui neuroni di proiezione. Questi ultimi vengono direttamente attivati sia dalle fibre mieliniche a bassa soglia sia da fibre amieliniche, le prime però attivano anche gli interneuroni inibitori mentre le seconde li inibiscono. Pertanto, quando vengono attivate le fibre mieliniche a bassa soglia, l'attività dei neuroni di proiezione, e quindi la percezione del dolore, si riduce. Abbiamo quindi visto come la percezione del dolore possa essere influenzata dall'attività di fibre afferenti non nocicettive.

Esistono ulteriori meccanismi, centrali , di controllo del dolore:

- è stato dimostrato infatti che la stimolazione intracerebrale a scopo terapeutico mediante elettrodi posti a livello della regione grigia periventricolare, del complesso ventrobasale del talamo e della capsula interna riduce l'intensità del dolore , in quanto è in grado di sopprimere l'attività dei neuroni che compongono le vie nocicettive.

- inoltre la stimolazione del tronco dell'encefalo provoca l'inibizione dei neuroni nocicettivi del corno dorsale del midollo spinale , questa inibizione viene ad essere abolita in seguito a lesioni del funicolo dorsolaterale.

- la sostanza grigia periacqueduttale e la regione rostroventrale del bulbo sono molto sensibili alla morfina ( vi sono stati individuati corpi cellulari di neuroni contenenti encefalina e dinorfina). Nei neuroni dell'ipotalamo è stata trovata invece la beta endorfina. Sebbene appartenenti alla stessa categoria di oppioidi endogeni ognuna di loro ha una certa affinità con un tipo di recettore oppioide piuttosto che un altro. ( le encefaline con i recettori delta , le indorfine con i  $\mu$  e le dinorfine con i  $\kappa$  )

- molti neuroni della regione rostroventrale del bulbo che proiettano al midollo spinale utilizzano come neurotrasmettitore la serotonina. Un' altra via discendente importante che origina nel ponte utilizza la noradrenalina. L'eventuale distruzione di questi due tipi di neuroni riduce o blocca gli effetti analgesici degli oppioidi somministrati per via sistemica. L'applicazione diretta di serotonina o noradrenalina nel midollo spinale provoca analgesia. Altre modulazioni avvengono anche a livello dei circuiti locali del midollo spinale : gli assoni discendenti dei neuroni serotoninergici e noradrenergici interagiscono con i neuroni spinotalamici e con gli interneuroni inibitori contenenti encefalina delle lamine superficiali del corno dorsale. È probabile quindi che l'inibizione esercitata dalle vie discendenti sui neuroni spinotalamici sia mediata in parte dall'attivazione di interneuroni encefalinergici



del corno dorsale. La regolazione della ritrasmissione delle informazioni nocicettive da parte di oppioidi e peptidi oppioidi avverrebbe in parte mediante l'inibizione della liberazione di glutammato, sostanza P e altri neurotrasmettitori da parte dei neuroni sensitivi, in parte mediante l'azione a livello postsinaptico sui neuroni nocicettivi del corno dorsale del midollo spinale, in parte mediante l'interazione con i recettori per gli oppioidi localizzati a livello delle terminazioni nocicettive presinaptiche.

Da questa osservazione risulta quindi evidente quali e quanti siano i meccanismi di trasmissione e di modulazione del dolore con i rispettivi neurotrasmettitori e la difficoltà di poter definire con chiarezza inequivocabile la risultante delle interazioni tra i vari sistemi che si intrecciano a livello centrale-spinale-locale. Da qui consegue anche la molteplicità e la difficoltà della gestione dei farmaci utilizzati per il controllo del dolore nelle sue diverse rappresentazioni.

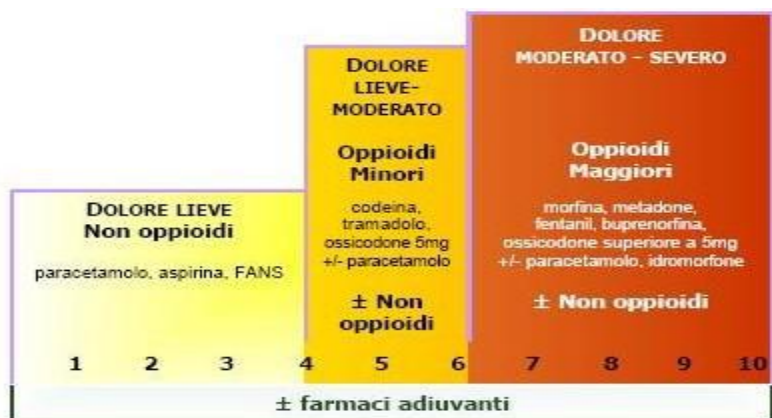
## 2. I farmaci analgesici

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1996 ha proposto una scala di valutazione del dolore in prima istanza di tipo oncologico e successivamente adottata anche come linea-guida per il trattamento del dolore muscoloscheletrico. Questa scala consta di tre livelli:

**Dolore lieve** (valutazione del dolore secondo scala visuo-analogica (VAS da 1-4): è suggerito trattamento con FANS o paracetamolo  $\pm$  adiuvanti;

**Dolore di grado lieve-moderato** (VAS 5-6): è suggerito trattamento con oppioidi deboli  $\pm$  FANS o paracetamolo  $\pm$  adiuvanti;

**Dolore grave o da moderato a grave** (VAS 7-10): è suggerito trattamento con oppioidi forti  $\pm$  FANS o paracetamolo  $\pm$  adiuvanti



La scala fornisce una strategia per alleviare il dolore mediante l'utilizzo di farmaci con crescente potenza analgesica in base all'intensità del dolore riferita dal paziente, ad essi si possono aggiungere i farmaci adiuvanti che comprendono sostanze che possono migliorare

l'analgesia o controllare gli effetti collaterali; possono essere utilizzati ad ogni step per migliorare la sintomatologia complessiva.

La corretta valutazione del dolore è fondamentale per un trattamento efficace. Innanzitutto vanno identificate le cause del dolore attraverso la storia dettagliata dell'insorgenza, del tipo, della sede, dell'irradiazione, della durata, dell'intensità e degli schemi temporali del dolore e anche di tutti quei fattori che lo aggravano o lo alleviano, e inquadrare la tipologia della sensazione dolorosa.

Distinguiamo pertanto analgesici

- non oppioidi

- oppioidi (deboli e forti)

- adiuvanti

## ***2.1. Analgesici non oppioidi***

Vengono generalmente identificati con la categoria dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) anche se sprovvisti clinicamente di attività antiinfiammatoria (come il paracetamolo). Il loro meccanismo di azione consiste principalmente nel blocco dell'enzima ciclo-ossigenasi (COX-1 e COX-2) che catalizza la produzione di prostaglandine, noti mediatori dell'eccitabilità dei nocicettori periferici. Da ciò deriverebbe la loro utilità soprattutto negli stati che si accompagnano a forte produzione di prostaglandine come le affezioni del tessuto osseo ed il dolore su base infiammatoria. In realtà è stato dimostrato che la loro azione analgesica si esplica anche attraverso meccanismi centrali. In particolare il paracetamolo inibisce la sintesi delle prostaglandine

quasi esclusivamente nel SNC. L'aspirina agisce mediante il blocco irreversibile delle COX 1-2, gli altri FANS bloccano in maniera reversibile le COX.

L'efficacia dei FANS è limitata da un effetto "tetto" per cui si raggiunge una dose massima al di là della quale possono aumentare gli effetti collaterali ma non quello analgesico. Questo giustifica il fatto che i FANS da soli si dimostrano utili nel controllare solo il dolore di intensità da lieve a moderata. Gli effetti collaterali dei FANS non sono certo trascurabili, in particolare quelli riguardanti l'apparato gastroenterico, la funzione renale e l'emostasi.

Pertanto i FANS sono controindicati:

- in presenza di malattia ulcerosa gastroduodenale
- in presenza di insufficienza renale o di condizioni predisponenti alla riduzione della filtrazione glomerulare (es. ipovolemia)
- in presenza di disturbi dell'emostasi o di trattamento anticoagulante.

In più, a causa del loro legame con le albumine circolanti, i FANS possono interferire con le contemporanee terapie con anticoagulanti orali, antidiabetici orali e antiepilettici.

Si è riscontrata, inoltre, una correlazione del loro utilizzo con effetti avversi cardiovascolari per cui sono state poste delle controindicazioni formali:

- nei pazienti con malattia cardiaca o *stroke*
- nell'ipertensione arteriosa non controllata

e norme di prudenza nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, iperlipidemia, diabete, vasculopatia periferica, abitudine al fumo).<sup>5</sup>

Le controindicazioni dei FANS non sono valide per il paracetamolo essendo sprovvisto di significativa attività antinfiammatoria.

E' da evitare la somministrazione contemporanea di più tipi di FANS perché, possedendo il medesimo meccanismo di azione e differenziandosi solo per la diversa durata, i loro effetti collaterali si sommerebbero.

## **2.2. Analgesici oppioidi**

La differenza fondamentale tra FANS ed oppioidi forti, è che questi ultimi non presentano “effetto tetto” e quindi è possibile aumentare l'effetto analgesico con l'aumento del dosaggio, l'unico limite è l'insorgenza di effetti collaterali non dominabili.

La risposta ai farmaci oppioidi varia da un paziente all'altro entro limiti molto ampi e il grado di analgesia spesso non è correlato ai tassi ematici raggiunti dal farmaco. Di conseguenza non vi sono dosaggi standardizzati (come avviene invece per i FANS) : la dose deve essere individuata per il singolo paziente (considerata su peso ideale secondo la formula di Lorenz )

**Gli oppioidi deboli** <sup>5</sup>sostituiscono i FANS in caso di controindicazione all'uso di questi ultimi o si associano ad essi in caso di inefficacia (passaggio al secondo scalino). La *codeina* (30 mg) associata al *paracetamolo* (500 mg) è un preparato molto maneggevole, disponibile solo per via orale. Il *tramadolo*, disponibile in varie formulazioni, anche se derubricato quale oppioide, è una valida alternativa. Comunque può provocare con una certa frequenza gli effetti collaterali tipici degli oppioidi come nausea, vomito e vertigini: per minimizzarli è opportuno iniziare con dosi basse.

**Gli oppioidi forti** <sup>5</sup>sostituiscono quelli deboli in caso di inefficacia. A differenza dei farmaci

precedenti il loro dosaggio può essere aumentato notevolmente, in quanto non presentano “effetto tetto” e dosi massime: risultano quindi efficaci anche per dolori molto intensi. La

dose efficace va tuttavia ricercata nel singolo individuo effettuando aumenti graduali (del 30-50%) fino ad ottenere un soddisfacente controllo del dolore; la comparsa di effetti collaterali importanti costituisce il limite all'incremento dei dosaggi. Gli effetti collaterali frequenti (stipsi, nausea, sonnolenza) non sono particolarmente preoccupanti e spesso diminuiscono dopo i primi giorni. La depressione respiratoria, di per sé temibile, non si verifica se gli aumenti di dosaggio vengono condotti gradualmente, in base alla risposta individuale.

Il fenomeno della tossicodipendenza è stato evidenziato solo eccezionalmente negli individui che assumono questi farmaci per breve tempo a scopo analgesico, essendo di norma in relazione anche allo stato psicologico di chi ne abusi. La possibile insorgenza di sindrome da astinenza impone che la sospensione del farmaco, quando se ne voglia interrompere l'assunzione, avvenga gradualmente. (Ciò non accade se non viene utilizzato in modo cronico come nel caso del dolore post-operatorio).

Gli oppioidi forti disponibili in Italia sono:

- la *morfina*, che viene considerata il farmaco di prima scelta in questa categoria, presente come preparazione per uso orale (sia in fiale, sciroppo e gocce ad azione rapida che in compresse a rilascio lento) e parenterale a vari dosaggi;
- il *metadone*, che in alcuni casi può risultare più efficace e tollerato, però è di uso un po' meno semplice perché la sua lunga emivita può esporre al rischio di accumulo e quindi di sovradosaggio;
- il *fentanyl*, che per la sua elevata liposolubilità viene impiegato, nel dolore cronico, sotto forma di cerotto a cessione transdermica; inoltre è disponibile in forma di compresse orosolubili e spray nasale ad azione rapidissima;
- la *buprenorfina* sotto forma di compresse sublinguali e di cerotto ad assorbimento transcutaneo;

- l'*ossicodone* è disponibile in combinazione pronto rilascio con il paracetamolo e come formulazione a lento rilascio; è più completamente assorbito per os rispetto alla morfina e può avere un profilo farmacologico più favorevole in alcuni pazienti.
- l'*idromorfone* ha un'azione simile a quella della morfina ma è circa 5 volte più potente; è disponibile solo in compresse a lento rilascio (durata d'azione 24 ore).
- il *tapentadolo* è un oppiaceo di sintesi con azione sia sui recettori MOR, sia sulla via noradrenergica.

#### *Effetti collaterali:*

- Costipazione. Si manifesta nella quasi totalità dei pazienti e non va incontro al fenomeno della tolleranza. Per questo motivo è consigliabile iniziare subito un trattamento con lassativi (preferibilmente ammorbidenti e lubrificanti ma spesso anche osmotici).
- Nausea e vomito. Presenti circa nel 20% dei pazienti, sono di solito transitori (a meno che non vi siano cause organiche). Vanno trattati in primo luogo con pro cinetici; in caso di inefficacia, con neurolettici (ad es. aloperidolo 1-2 mg al giorno).
- Sedazione. Si presenta spesso (almeno in un paziente su cinque) all'inizio del trattamento o in occasione degli aumenti di posologia, ma di solito recede o si riduce notevolmente dopo 2-4 giorni.
- Ritenzione urinaria. Si ritiene si riscontri nel 5% dei pazienti, in particolare nei maschi con ipertrofia prostatica. In alcuni casi può essere necessario ricorrere alla cateterizzazione vescicale.
- La depressione respiratoria, il più pericoloso degli effetti collaterali, in realtà non si verifica mai se i dosaggi vengono aumentati gradualmente. Si tratta quindi di un'evenienza dovuta ad erraneo sovradosaggio massivo e nel caso va trattata con il naloxone.

### *Tolleranza e dipendenza nei confronti degli oppioidi.*

La tolleranza (necessità di aumentare il dosaggio per raggiungere l'azione analgesica) è un effetto normale e prevedibile degli oppioidi; spesso però viene confusa con la tolleranza la necessità di aumentare le dosi per controllare un dolore che cresce in conseguenza della crescita della malattia (es. neoplastica)

Comunque ciò non costituisce un problema dal momento che gli oppioidi forti non dimostrano un "effetto tetto" e le dosi possono essere aumentate molto. D'altra parte si osserva che a volte i dosaggi efficaci si mantengono costanti a lungo. Talora per ovviare alla tolleranza può essere utile passare ad un oppioide diverso (non sempre esiste la tolleranza crociata).

La dipendenza fisica consiste nella comparsa di sindrome da astinenza in caso di sospensione brusca del farmaco ed è un effetto prevedibile che viene facilmente evitato mediante una sospensione graduale.

La dipendenza psicologica (tossicodipendenza), intesa come necessità compulsiva a procurarsi il farmaco con ogni mezzo, tristemente nota nell'ambito di coloro che assumono oppioidi (per lo più eroina, molto raramente morfina) per scopi non sanitari, è un'evenienza eccezionale tra chi assume tali farmaci per fini analgesici e non deve quindi costituire un alibi od una remora al loro uso nel paziente con dolore neoplastico.

In realtà può capitare che venga erroneamente considerato dipendente dagli oppioidi chi venga trattato con dosaggi insufficienti soprattutto per frequenza (ad esempio con preparati a pronto rilascio ogni 6-8 ore quando la loro farmacocinetica fa prevedere la necessità di somministrarli ogni 4 ore); in questi casi il malato sarà indotto a richiedere il farmaco più spesso.



### *Vie di somministrazione alternative per gli oppioidi.*

Nonostante la via orale sia la via di elezione nella grande maggioranza dei pazienti, a volte si rendono opportune o indispensabili vie alternative per periodi transitori o definitivamente.

-Via sottocutanea: da utilizzare in caso di disfagia, nausea e vomito, occlusione intestinale, stato cognitivo alterato; viene preferita l'infusione continua per la praticità di gestione e perché permette di evitare i picchi ematici tipici dei boli

-Via venosa: ha le medesime indicazioni della via sottocutanea, i tassi ematici raggiunti con le due vie sono praticamente sovrapponibili, come pure il rapporto di conversione con la via orale (tra 2:1 e 3:1). Più impegnativa della precedente può essere preferita in caso di edemi diffusi, reazione abnorme del sottocute, terapia anticoagulante e quando una via venosa sia già disponibile (es. catetere centrale).

-Via transdermica: disponibile per il solo fentanyl e per la buprenorfina; alternativa alle vie s.c. ed e.v., rispetto alle quali è più confortevole ma meno flessibile; adatta a pazienti con sintomatologia stabilizzata.

-Via rettale: la biodisponibilità degli oppioidi somministrati per via rettale è simile a quella della via orale con inizio d'azione forse un po' più rapido; non adatta alla somministrazione cronica (mancanza di prodotti a lunga durata d'azione, irritazione locale).

-Via sublinguale e buccale: disponibile per la buprenorfina e per preparati di fentanyl, ha rapidità d'azione ed evita il metabolismo epatico di primo passaggio.

-Via nasale: disponibile per preparati di fentanyl, ha rapidità d'azione, passa la barriera ematoencefalica ed evita il metabolismo epatico di primo passaggio.

-Via spinale: può produrre analgesia con dosi considerevolmente più basse di quelle richieste per via sistemica, quindi trova indicazione in pazienti con un dolore controllato

dagli oppioidi per via sistemica, ma con eccessivi effetti collaterali. Alcuni casi di dolore non sensibile agli oppioidi (es. incidenti) possono essere trattati con l'aggiunta di anestetici locali. La via spinale (peridurale o subaracnoidea) è notevolmente più impegnativa delle altre vie e solo una piccola frazione di pazienti (3% - 5%) ne necessita realmente.

### ***2.3. Farmaci adiuvanti***

a. **Antidepressivi**: controllano il dolore attraverso la facilitazione dell'attività delle vie discendenti inibitorie che raggiungono il midollo spinale (soprattutto per il dolore di origine neuropatica) e controllano contemporaneamente lo stato depressivo ad esso associato; inoltre migliorano il sonno e possono migliorare l'effetto analgesico degli oppiacei. Gli antidepressivi triciclici in particolare sono conosciuti come inibitori della ricaptazione di noradrenalina e serotonina, causando un incremento della concentrazione di entrambi questi neurotrasmettitori nel midollo spinale, per cui inibendo il dolore. I più recenti inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sembrano essere efficaci per il dolore cronico nocicettivo e per il mal di testa cronico. Tuttavia il maggior svantaggio con la terapia degli antidepressivi è il lungo lasso di tempo per l'inizio degli effetti analgesici. I pazienti che usano antidepressivi triciclici per il dolore differiscono nel dosaggio richiesto per la loro efficacia, quindi la tossicità può essere un grave problema..

b. **Anticonvulsivanti**: possono controllare il dolore neuropatico (soprattutto se "trafittivi" o "a pugnalate". Il meccanismo di azione si ritiene dovuto alla stabilizzazione della membrana ed alla soppressione della scarica neuronale. Il dosaggio dovrebbe essere incrementato gradualmente fino a raggiungere il range terapeutico dei livelli plasmatici per il controllo dell'epilessia o sino alla comparsa di effetti collaterali inaccettabili (lo steady-state dei livelli plasmatici è raggiunto in circa 1-2 settimane). Gli stabilizzatori di

membrana (GABA agonisti: Gabapentin) inibiscono i canali  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Na}^{+}$  voltaggio dipendenti, suggerendo che il suo effetto analgesico avvenga a livello spinale.

c. **Neurolettici** (soprattutto fenotiazine e butirrofenoni) sono usati per il controllo della nausea e del vomito e per il trattamento delle psicosi e delle crisi di agitazione acuta. La principale indicazione analgesica è il dolore cronico con lesioni riconoscibili. Gli importanti effetti collaterali (sedazione, disforia, ipotensione, visione offuscata, secchezza delle fauci, reazioni extrapiramidali) ne limitano il loro utilizzo.

d. **Sedativi, Ipnotici ed ansiolitici**: le benzodiazepine hanno un largo impiego poiché possono dare sollievo ad episodi di ansia acuta, risolvere uno spasmo muscolare, essere utilizzati come premeditazione per procedure dolorose. Effetti collaterali sono: sonnolenza, ipotensione posturale ed ipotonia muscolare.

e. **Antiemetici**: sono fondamentali per il controllo della nausea e del vomito indotto sia dalla terapia della patologia di base, sia dalla terapia con oppiacei.

f. **Antistaminici**: particolarmente utili per il controllo del prurito indotto dagli oppioidi. Se associati agli oppioidi hanno un effetto analgesico additivo. Indicazioni oltre al prurito sono l'ansia e il vomito.

g. **Corticosteroidi**: utili per il controllo del dolore da infiammazione associato a compressione nervosa, per la cefalea da ipertensione endocranica e per il dolore da metastasi ossee.

h. **Agonisti alfa2-adrenergici**: la clonidina allevia il dolore tramite l'attivazione dei recettori presinaptici alfa2-adrenergici, bloccando il rilascio delle catecolamine. Il trattamento con clonidina della CRPS (Complex Regional Pain Syndrome) può ridurre significativamente il dolore senza indurre ipotensione, ipoxemia, né eccessiva sedazione. La clonidina può essere usata anche in addizione ad altri analgesici come morfina o ropivacaina, per diminuire le dosi necessarie alla somministrazione locale o sistemica.

i. *Agonisti selettivi dei recettori della serotonina 5-HT 1B/1D* : i triptani sono accompagnati da vasocostrizione delle arterie meninge e vengono quindi usati nel controllo del mal di testa. Hanno un rapido onset e pochi effetti collaterali.

1. *Caffeina*

### 3. Il Paracetamolo

Il paracetamolo (acetaminofene, Nacetil-p-amino-fenolo) viene utilizzato da più di cento anni. L'acetanilide, suo progenitore, venne infatti introdotta nel 1886; i problemi legati alla sua tossicità portarono nel 1893 all'utilizzo dell'attuale paracetamolo: da allora rappresenta, soprattutto in pediatria, uno dei farmaci più utilizzati e meglio tollerati.

La sua indicazione principale è quella di antipiretico e molta della letteratura circa le sue caratteristiche farmacologiche lo vedono in questo utilizzo; tuttavia trova un grande spazio anche nella terapia antalgica. La farmacodinamica per l'effetto analgesico sull'uomo non è stata ancora adeguatamente descritta; la latenza sembra essere solo di 1 ora dal picco plasmatico.

Ha azione antiprostaglandinica centrale (ipotalamica) e l'effetto analgesico sembra risiedere prevalentemente nei recettori NMDA a livello spinale <sup>6 7</sup> (i recettori NMDA possono influenzare la percezione dolorosa e la risposta agli oppioidi; gli Aminoacidi (AA) eccitatori, quali il glutammato, probabilmente coinvolti nel dolore neuropatico, sono i ligandi endogeni per tali recettori. Gli antagonisti NMDA potrebbero prevenire o bloccare gli stati di ipersensibilizzazione centrale indotti da danno tissutale, danno nervoso, infiammazione ed ischemia. In combinazione con gli oppioidi, gli antagonisti dei recettori NMDA potrebbero essere utili negli stati dolorosi con ridotta sensibilità agli oppioidi). Il paracetamolo ha una blanda azione antiinfiammatoria mediata principalmente dall'inibizione della COX-2. Si pensa esista una terza isoforma di ciclo-ossigenasi espressa a livello cerebrale (COX-3) <sup>8</sup> che potrebbe essere il bersaglio preferenziale del paracetamolo.

Non possiede azione antiprostaglandinica periferica (come i FANS), pertanto non possiede azione antiaggregante piastrinica né gastroirritativa. Possiede inoltre azione periferica di blocco dell'impulso a livello dei recettori bradichinino-sensibili responsabili della genesi degli impulsi nocicettivi .

Alcuni lavori dimostrano che il paracetamolo può inibire l'iperalgia mediata dalla sostanza P<sup>20</sup> e ridurre la sintesi di ossido nitrico (NO) coinvolta nell'iperalgia spinale indotta dalla sostanza P stessa o dall'NMDA (N-metil-D-aspartato).<sup>6,9</sup>

### ***3.1 Farmacocinetica***

Il Paracetamolo è un acido debole con un alto pKa , viene assorbito rapidamente nel tratto gastrointestinale e raggiunge il picco plasmatico in 30-120min. Ha un volume di distribuzione di circa 0,9 l/kg e un'emivita di circa 3h .

La formulazione endovenosa è il bioprecursore propacetamolo, che viene idrolizzato molto rapidamente nel plasma dalle esterasi con formazione di paracetamolo. Un grammo di propacetamolo libera 0.5 g di paracetamolo. Studi sull'adulto hanno dimostrato una maggiore efficacia circa la somministrazione di 2 grammi di propacetamolo rispetto a 1 grammo di paracetamolo per os , forse per un assente metabolismo di primo passaggio epatico. Il paracetamolo può essere somministrato per via orale, rettale o endovenosa, e attraversa la barriera ematoencefalica, la placenta e lo ritroviamo nel latte materno ( il trattamento con tale farmaco durante l'allattamento viene considerato sicuro, vista la dose relativamente bassa che raggiunge il neonato e che comunque è in grado di metabolizzare agevolmente.

Il Paracetamolo viene metabolizzato prevalentemente a livello epatico mediante tre principali vie: solfatazione, coniugazione con acido glicuronico e ossidazione; alle dosi terapeutiche la maggior parte del farmaco (circa il 95%) va incontro a glicuronazione o

solfatazione, producendo metaboliti idrosolubili che vengono escreti con le urine; circa il 3-4% è escreto immodificato per via renale. Una piccola quota viene trasformato a N-acetil-benzochinoneimina da ossidasi epatiche P450 dipendenti ; a dosi terapeutiche il metabolita viene inattivato dal glutathione ed escreto con le urine sottoforma di cisteina e acido mercapturico. In caso di dosi elevate (superiori a 150mg/kg in un'unica somministrazione oppure superiori a 90mg/kg nelle 24 ore per somministrazioni ripetute) o di ridotte scorte di glutathione ,il sistema di detossificazione viene saturato con conseguente aumento dei livelli del metabolita che,libero, si lega covalentemente alle proteine delle membrane epatocitiche provocando citolisi con necrosi epatica centrolobulare. Il paracetamolo è un farmaco con indice terapeutico intermedio, la differenza cioè fra dose terapeutica e dose tossica è più che doppia. Questo significa che la somministrazione di eccessive dosi superiori a quelle terapeutiche può provocare intossicazione per sovradosaggio

Il meccanismo dell'intossicazione è ormai ben noto in quanto, almeno negli USA è uno dei farmaci più coinvolti in fenomeni di overdose. La terapia consiste nella immediata somministrazione di carbone attivo per limitare l'assorbimento del farmaco somministrazione di N-acetilcisteina (os o via sng) alla dose di 150 mg/Kg in 15-30 minuti come dose carico, seguita da 50 mg/Kg nelle successive 4 ore, poi 100 mg/Kg in altre 16 ore (diluito in D 5%).

Il rischio di intossicazione aumenta di fronte ad un paziente con un significativo danno epatico o renale, malnutrito e/o disidratato; l'associazione con farmaci che inducono il sistema epatico P450 può aumentare il rischio di epatotossicità.

Nel neonato, a causa di un sistema di glicuronazione ancora immaturo, l'emivita del farmaco è più lunga rispetto agli adulti, tuttavia, forse a causa di una minore attività

ossidativa del sistema P450, i neonati hanno maggiore resistenza a sviluppare epatotossicità.

Si è dimostrato che la clearance raggiunge i valori dell'adulto ad un anno di vita; pertanto prima di tale età è consigliato aumentare il tempo di intervallo tra le somministrazioni.

Molto spesso il paracetamolo si trova in commercio in preparazioni già associato alla codeina; tale associazione si rivela essere particolarmente utile e vantaggiosa in molte situazioni, tra le quali il controllo del dolore post-operatorio. Altra associazione utilizzata e studiata per lo più in condizioni di dolore acuto lieve-moderato è con la caffeina e la analizzeremo più avanti.



## 4. La Caffeina

La caffeina è la sostanza alcaloide contenuta nei chicchi di caffè. E' molto simile alla teobromina, la sostanza alcaloide contenuta nel cacao, e alla teofillina, l'alcaloide delle foglie di tè. Questi tre alcaloidi, molto diffusi nel mondo vegetale, vengono chiamati xantine perché hanno una struttura molecolare che si pensa derivi dalla xantina. Il termine xantina deriva dal greco *xanthos*, che significa giallo. La caffeina, la teobromina e la teofillina sono xantine legate a gruppi metilici e quindi vengono denominate metil-xantine. La caffeina è 1,3,7-trimetil-xantina, la teobromina è 3,7-dimetil-xantina, la teofillina è 1,3-dimetil-xantina. Fonti comuni di caffeina le ritroviamo oltre che nel caffè, nel tè, nelle bevande contenenti cola, nelle bevande energetiche e nel cioccolato fondente. La caffeina è poco solubile in acqua, alcol, etere e acetone. E' molto solubile in cloroformio, acetato di etile e tetraidrofurano. In soluzione acquosa ha pH neutro, i suoi cristalli sono bianchi, inodori, con sapore amaro e hanno punto di fusione tra 234 e 239°C.

### 4.1 Farmacocinetica

La caffeina viene assorbita velocemente dopo somministrazione orale. Si distribuisce rapidamente a tutti i tessuti e attraversa la barriera ematoencefalica e la placenta. Circa il 17% è legata a proteine plasmatiche. La caffeina è metabolizzata rapidamente dal fegato dove subisce 3 processi metabolici <sup>10</sup>: l'ossidazione, la demetilazione e la coniugazione, con la formazione, rispettivamente, di acido metilurico, di paraxantina (1-7-dimetilxantina), processo principale mediato dal citocromo P450 A2 (87% del metabolismo) e di 5-acetilamino-6-formilamino e 3-metiluracile. Nell'adulto, la caffeina

viene eliminata come tale solo per l'1-3%; nel neonato e per i primi mesi di vita la sostanza viene eliminata immodificata. L'emivita della caffeina è di circa 3-6h nell'adulto e di oltre 100h nel neonato a causa dell'imaturità del suo sistema enzimatico. Prolungano l'emivita della caffeina gli antibatterici chinolonici, la cimetidina, i contraccettivi orali, la fenilpropanolamina (spesso associata alla caffeina in preparazioni contro il raffreddore); accelera invece la sua eliminazione la difenilidantoina.<sup>10</sup> L'abuso di caffè non accelera la velocità di metabolizzazione della caffeina, al contrario, il metabolismo della caffeina risulta rallentato in modo dose dipendente<sup>10</sup>, il che comporta accumulo di metilxantine nell'organismo. Dopo somministrazione orale di 100 mg di caffeina viene raggiunto il picco plasmatico di circa 1,5-1,8µg/ml dopo circa 20 minuti. Una concentrazione plasmatica > 20µg/ml producono effetti collaterali avversi. La concentrazione letale è >100µg/ml.<sup>11</sup>

## ***4.2 Meccanismo d'azione***

Gli effetti della caffeina si manifestano con azione stimolante sul SNC, sull'apparato cardio-vascolare, sul rilascio delle catecolamine, sulla sintesi acida a livello gastrico e sul metabolismo in generale. Il principale meccanismo alla base di questi effetti eccitanti è il blocco dei recettori P1A1 e P1A2 dell'adenosina. I recettori A1, codificati nell'uomo dal cr.22, sono presenti soprattutto nel SNC, nel tessuto adiposo (grasso bianco e bruno), nel rene e nel muscolo scheletrico; sono accoppiati ad una proteina G che inibisce l'adenilciclastasi. I recettori A2 sono accoppiati ad una proteina Gs che stimola l'adenilciclastasi. L'effetto della stimolazione del recettore P1(A1 e A2) è abolito dalle metilxantine. Questi neuroni "purinergici" eserciterebbero un ruolo significativo nel controllo endogeno delle afferenze degli stimoli dolorifici.<sup>10</sup> La stimolazione delle vie afferenti primarie

rilascia ATP ai terminali intraspinali; l'adenosina e i derivati agonisti esercitano effetto analgesico qualora somministrati per via sistemica o iniettati centralmente, in questo caso la teofillina, antagonista dell'adenosina sui recettori A1 sopprime l'effetto analgesico dell'adenosina. In periferia tuttavia l'adenosina è algogena e indurrebbe dolore attraverso il rilascio di neurochine dalle terminazioni nervose o di mediatori dell'infiammazione e del TNF $\alpha$  da leucociti, macrofagi o cellule ischemiche. I terminali sensitivi stimolati, o le cellule lese, rilasciano ATP che passa ad adenosina; ATP e adenosina stimolerebbero i recettori purinergici delle terminazioni sensitive dolorifiche; la caffeina, in quanto antagonista inibisce il rilascio di TNF $\alpha$  e di autacoidi dai leucociti, pertanto agisce inibendo gli affetti algogeni dell'adenosina. La caffeina inoltre inibisce la captazione del Ca<sup>2+</sup> nel muscolo e nel nervo; ne aumenta il contenuto nel citosol provocandone il rilascio dal sistema sarcotubulare e dal reticolo sarcoplasmatico, rispettivamente, attraverso recettori sensibili alla rianodina che fungono come particolari canali del calcio.<sup>10</sup> Ne deriva inizialmente un aumento della contrattilità del muscolo; con l'aumentare della dose questi processi determinano la contrattura da caffeina del muscolo e contribuiscono ai fenomeni convulsivi della intossicazione. I recettori A1 sembrano implicati nel processo dell'apprendimento, modulando in senso inibitorio il rilascio di un altro neurotrasmettitore, il glutammato, che attiva attraverso i propri recettori NMDA il fenomeno del potenziamento protratto ippocampale; di conseguenza la stimolazione acuta dei recettori A1 compromette la memoria; la caffeina, antagonista dei recettori A1 favorisce quindi la memoria attraverso la facilitazione sinaptica ippocampale.<sup>10</sup> Gli effetti farmacologici delle metilxantine, tra cui la caffeina, dipendono in parte anche dalla seppur modesta inibizione delle fosfodiesterasi con conseguente aumento dell'AMPc. A questi effetti farmacologici contribuisce anche il potenziamento dell'adrenalina e della noradrenalina conseguito attraverso il blocco da caffeina della inibizione presinaptica del rilascio di noradrenalina

operato dall'adenosina, l'elevazione dell' AMPc e, possibilmente anche con l'inattivazione extraneuronica delle catecolamine operata dalla COMT.<sup>10</sup> Modelli sperimentali in vitro suggeriscono che la caffeina possa avere un effetto inibitore sulle COX , andando a interferire quindi con la produzione di prostaglandine nella trasmissione del dolore<sup>8</sup>

### ***4.3 Effetti sistemici***

La caffeina determina vasocostrizione e aumento delle resistenze vascolari nel circolo cerebrale. La vasocostrizione cerebrale inizia entro 30min dalla somministrazione e si protrae per 90min con diminuzione del volume e del flusso cerebrovascolare. Tale meccanismo compenserebbe la vasodilatazione cerebrale causata da perdita del liquor, fonte di intensa cefalea, e giustificherebbe l'effetto analgesico della caffeina nella cefalea da rachicentesi<sup>12</sup>. La caffeina viene infatti impiegata nelle formulazioni farmaceutiche contro l'emicrania per facilitare l'assorbimento e potenziare l'attività dell'ergotamina,<sup>10</sup> la quale induce vasocostrizione e riduzione del flusso sanguigno extracranico, coinvolgendo i recettori serotoninergici. A livello periferico la caffeina determina vasocostrizione presumibilmente attraverso il blocco dei recettori localizzati nella muscolatura liscia dei vasi e attraverso il rilascio di catecolamine.<sup>11</sup> Aumentando la resistenza vascolare periferica, caffeina e paraxantina sono in grado di influenzare la PA mediante blocco dei recettori adenosinici P1 , con un incremento di circa 0,8mmHg di P.sistolica e 0,5mmHg di P.diastolica. A livello cardiaco causa un aumento transitorio della frequenza cardiaca, della forza di contrazione e del post-carico con effetto quindi inotropo positivo sul miocardio ed effetto cronotropo positivo sul nodo seno-atriale. La gittata cardiaca e il volume sistolico risultano immutati dalla caffeina.<sup>10</sup> A livello renale la caffeina favorisce la diuresi mediante un aumento del flusso ematico renale e della velocità di filtrazione glomerulare e

diminuendo il riassorbimento tubulare di acqua e sodio. La diminuzione della resistenza vascolare periferica a livello renale si pensa sia dovuta all'attivazione della sintesi di PG vasodilatatrici come PGI<sub>2</sub> e PGE<sub>2</sub> <sup>8</sup>. La caffeina stimola la muscolatura scheletrica volontaria aumentando la forza di contrazione muscolare e diminuendo la fatica muscolare, attraverso il rilascio di Ca<sup>2+</sup> nel reticolo sarcoplasmatico per interazione con i recettori rianodinici. <sup>10</sup> A livello cognitivo, come già osservato, la caffeina stimola la corteccia cerebrale con aumento dello stato di veglia, di allerta, favorisce l'apprendimento e la memoria e migliora la coordinazione psicomotoria. In test di guida simulata <sup>10</sup>, la caffeina (200mg) migliora la prestazione automobilistica, secondo alcune osservazioni, specie nelle ore avanzate della notte. Con dosi maggiori di caffeina (250-500mg) l'effetto "risvegliante" del farmaco è confermato dall'aumento durevole (5 ore) della conduttanza cutanea, dalla percezione di un miglioramento della vigilanza e dalla diminuzione delle onde alfa e teta nell'EEG e aumento delle onde beta. Vi si associano percezioni soggettive di instabilità del corpo e di tremore. A livello gastrointestinale la caffeina stimola la secrezione acida gastrica per azione sulle cellule parietali dello stomaco. Inoltre aumenta la glicogenolisi e la lipolisi, sebbene gli incrementi plasmatici di glucosio e lipidi non abbiano conseguenze fisiologiche nel soggetto sano.

#### ***4.4 Meccanismi d'azione adiuvante della caffeina***

Il ruolo della caffeina nel meccanismo antinocicettivo è oggetto di studi da decenni. Da studi preclinici su roditori è stato segnalato un effetto antinocicettivo intrinseco della caffeina, ma solo a dosi molto elevate (50mg/kg o più) <sup>13</sup>. Questo effetto sarebbe mediato dal blocco dei recettori A<sub>2A</sub> e A<sub>2B</sub> dell'adenosina e questo meccanismo spiegherebbe l'azione adiuvante analgesica della caffeina, quando somministrata con i comuni

analgesici. Tuttavia negli ultimi dieci anni un numero crescente di studi preclinici hanno riportato che dosi basse di caffeina (65mg o meno) inibiscono l'effetto antinocicettivo dei vari farmaci analgesici.<sup>13</sup>; questa azione riflette il coinvolgimento dei recettori A1 dell'adenosina i quali,attivati, producono un effetto antinocicettivo nel dolore neuropatico e nel dolore infiammatorio acuto. Basse dosi di caffeina bloccano i recettori A1 e inibiscono l'effetto antinocicettivo di amitriptilina, venflaxina, carbamazepina e oxcarbamazepina, tutti farmaci attualmente utilizzati per il dolore neuropatico nell'uomo. Con lo stesso meccanismo la caffeina andrebbe ad interferire sull'effetto antinocicettivo del paracetamolo<sup>14</sup>. Questa capacità che basse dosi di caffeina hanno di inibire l'antinocicezione in studi preclinici solleva il dubbio che l'assunzione di caffeina nella dieta possa interferire con l'efficacia analgesica in ambito clinico.<sup>13</sup> Sono numerosi gli studi che coinvolgono la caffeina in associazione con vari farmaci analgesici allo scopo di dimostrarne il suo potere adiuvante<sup>15</sup>. In qualità di adiuvante la caffeina dovrebbe potenziare gli effetti del singolo farmaco, pur avendo pochi o nessun effetto diretto quando somministrato da solo (le segnalazioni riguardo il suo effetto intrinseco antinocicettivo in studi preclinici su roditori si basavano sulla somministrazione di dosi molto elevate, 50mg/kg o più)<sup>13</sup>Nei vari studi clinici visualizzati ritroviamo la caffeina in associazione principalmente con paracetamolo, ibuprofene , aspirina,diclofenac nello studio del dolore in particolari sindromi dolorose : cefalea tensiva ,emicrania, mal di denti, nel dolore post chirurgico da interventi odontoiatrici, nel dolore crampiforme post-parto,e nel dolore da parto con episiotomia. I risultati ottenuti sono contrastanti <sup>15</sup> : alcuni hanno mostrato un evidente beneficio con l'aggiunta di caffeina , altri non hanno mostrato alcun miglioramento . È possibile che parte del motivo di questi risultati contrastanti risieda nel tipo di dolore analizzato :è stato suggerito infatti che la caffeina possa essere un utile adiuvante nella cefalea (in cui attraverso il blocco dei recettori A2 dell'adenosina

determina vasocostrizione) , meno nel dolore post-operatorio. Inoltre molti studi hanno cercato di trarre conclusioni da confronti tra analgesico più caffeina vs una dose differente di analgesico o addirittura vs un analgesico completamente diverso <sup>16</sup> . Da studi clinici eseguiti sull'efficacia della combinazione ibuprofene-caffeina vs ibuprofene vs caffeina vs placebo in soggetti affetti da cefalea tensiva è risultato un maggior beneficio in termini di dolore per la combinazione ibuprofene-caffeina rispetto agli altri gruppi. In particolare l'associazione farmacologica si è dimostrata maggiormente efficace nel ridurre l'entità del dolore , ha determinato la completa scomparsa del dolore in una percentuale maggiore di soggetti , e in tempi minori rispetto agli altri gruppi. <sup>17</sup> . Modelli sperimentali in vitro hanno suggerito un ipotetico meccanismo aggiuntivo della caffeina che potrebbe spiegare ulteriormente la sua azione adiuvante analgesica.<sup>8</sup> È stata infatti analizzata l'entità dell'inibizione della produzione di prostaglandine ad opera di aspirina e paracetamolo, con e senza l'aggiunta di caffeina. I risultati evidenziano un significativo incremento dell'inibizione tra le associazioni farmacologiche rispetto al singolo farmaco attraverso un'azione sinergica della caffeina con i due farmaci. Diversamente dai comuni FANS la caffeina sembra vada ad agire inibendo l'induzione della COX-2 piuttosto che la sua attività. Questa ipotesi viene supportata dalla dimostrazione che l'attivazione dei recettori A2 dell'adenosina causa una sovra regolazione del gene della COX-2 e il rilascio di PGE2; pertanto l'effetto inibitorio della caffeina sull'induzione della COX-2 può risalire all'antagonismo con il recettore A2 dell'adenosina . L'azione sinergica delle combinazioni di acido acetilsalicilico con paracetamolo o caffeina può essere spiegato immaginando siano diversi i meccanismi attraverso i quali vengono inibite le COX. Mentre per l'acido acetilsalicilico il meccanismo di inibizione delle COX è chiaro, non lo è per il paracetamolo, per il quale si pensa possa esistere una COX-3 con la quale interagisce preferenzialmente, o semplicemente un sito diverso di legame con le COX <sup>8</sup> attraverso il

quale si spiegherebbe il sinergismo con l'acido acetilsalicilico. Un ulteriore ruolo della caffeina inoltre è quello di influenzare la farmacocinetica dei farmaci a metabolismo epatico (come paracetamolo, acido acetilsalicilico) <sup>19</sup> con cui viene associata. Infatti la caffeina mentre da una parte favorisce l'assorbimento gastrico <sup>18</sup> di alcune sostanze andando ad incrementare la secrezione acida gastrica dall'altra diminuisce il flusso plasmatico epatico. Ne consegue un rallentato metabolismo epatico dei farmaci con cui viene assunta ed un aumento dell'emivita nonché il livello di steady-state del farmaco <sup>19</sup> L'associazione paracetamolo + caffeina determina un assorbimento più rapido del paracetamolo, un maggior livello plasmatico e una minor clearance metabolica rendendolo quindi più velocemente e maggiormente biodisponibile.



## **5. Lo studio**

### ***5.1. Scopo della tesi***

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare, in una popolazione di pazienti sottoposti ad intervento di ernioplastica inguinale monolaterale in anestesia locale con sedazione, l'efficacia analgesica adiuvante della caffeina rispetto al solo paracetamolo. Il fine dello studio è stato quello di individuare l'efficacia adiuvante della caffeina e il suo contributo nell' evitare l'insorgenza di un dolore cronico post-operatorio e quindi nel migliorare la qualità della vita nei pazienti operati.

## ***5.2 Materiali e metodi***

### ***Partecipanti***

Sono stati selezionati un gruppo di 60 pazienti di ambo i sessi (range d'età 32-83) da sottoporre ad intervento di ernioplastica inguinale monolaterale presso il reparto di Chirurgia Colon-Rettale dell' Ospedale Cisanello di Pisa. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi secondo protocollo (al gruppo P è stato somministrato Paracetamolo 1000mg , al gruppo C è stato somministrato Paracetamolo 1000 mg + Caffaina 130mg)(v.appendice)

### ***Criteri di esclusione***

Sono stati esclusi pazienti alcoolisti o affetti da grave insufficienza epatica , epilettici , pazienti di età <15 anni , pazienti affetti da fenilchetonuria e pazienti in terapia a base di litio. Sono inoltre stati esclusi dal protocollo coloro i quali , lamentando dolore non controllato dall' anestesia locale+ sedazione in fase operatoria , hanno fatto ricorso a Remifentanil . Sono infine stati esclusi dal protocollo i pazienti che hanno dovuto trascorrere la notte in ospedale perché incapaci a deambulare nell'arco dell'intera giornata di degenza.

### ***Protocollo di studio***

A tutti i pz è stato somministrato l'analgesico in base al gruppo di appartenenza ( P o C ) al tempo 0 come premedicalizzazione (circa 30' prima dell'intervento) e successivamente dopo 8h secondo protocollo di analgesia, sia in prima giornata sia nei successivi 3 giorni post-operatori .Qualora il dolore non fosse tenuto sotto controllo dai farmaci prescritti ai pazienti era stato indicato di assumere un farmaco Rescue ( Ibuprofene 600mg) Dal quarto

al decimo giorno avevano a disposizione solo il farmaco Rescue ( al bisogno ) e avrebbero poi dovuto segnalarne l'eventuale assunzione. In decima giornata postoperatoria infatti, ogni singolo paziente è stato rintracciato telefonicamente ed è stato sottoposto ad un'intervista telefonica secondo protocollo (vedi appendice). Durante il ricovero ad ogni paziente è stato chiesto di valutare il dolore percepito mediante una scala numerica (NRS) da 0 (dolore assente) a 10( dolore fortissimo) al tempo 0 e successivamente ogni 2h fino alla dimissione. Nei dieci giorni successivi invece il dolore è stato indagato come assente, lieve, moderato-forte, molto forte.

### ***Parametri studiati***

Nell'arco dell'intero day-hospital ogni paziente è stato valutato al tempo 0 , e nelle successive 2-4-6-8h fino alla dimissione. I parametri studiati oltre al dolore ( secondo scala NRS in cui 0 equivale ad assenza di dolore e 10 il massimo del dolore) sono : FC, PA, FR, PONV, la diuresi , la mobilizzazione attiva, e l'eventuale ricorso ad un farmaco Rescue. A distanza di dieci giorni dall'intervento è stato somministrato telefonicamente ad ogni paziente un questionario ad hoc ( vedi appendice) in cui sono stati registrati oltre al dolore ,PONV, alimentazione, sonno, diuresi, alvo e l'eventuale ricorso al farmaco Rescue. Sono state inoltre studiate la ripresa delle attività di vita quotidiana semplici e complesse , e, laddove presente, il tempo di recupero di una piena efficienza fisica .

## **Analisi Statistica**

I dati sono stati elaborati mediante pacchetto SPSS ver.21

Per i confronti tra i due gruppi :

- nel caso di variabili parametriche è stato utilizzato il test T di student
- nel caso di variabili non parametriche invece è stato utilizzato il test di Mann-Whitney
- le variabili categoriali sono state analizzate con il test del Chi Quadrato o di Fisher quando appropriato
- Infine per lo studio della ripresa delle attività di vita quotidiana semplici e complesse e per il completo recupero della piena efficienza fisica è stato utilizzato il test di Kaplan-Meier

## 6. Risultati

Il campione preso in esame è costituito da 60 persone di cui 31 appartenenti al gruppo di studio P e 29 al gruppo C. L' 85% dei pazienti è di sesso maschile contro un 15% di sesso femminile ( in linea con la maggiore incidenza dell'ernia inguinale nel sesso maschile).I due gruppi sono omogenei per quanto riguarda la distribuzione di genere. Dei 51 maschi in totale: 27 (52,9%) appartiene al gruppo P e 24 (47,1%) al gruppo C. Le femmine sono equamente distribuite nei due gruppi: 4(44,4%) nel gruppo P e 5(55,6%) nel gruppo C. ( v. tab. 1)

Tab.1 Distribuzione di genere nei due gruppi

	TOTALE  n(%)	PARACETAMOLO (P)  n(%)	PARACETAMOLO + CAFFEINA (C)  n(%)	P
M	51 (85%)	27 (52,9%)	24 (47,1%)	0,727
F	9 (15%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	

I due gruppi sono omogenei per età , tempo di diuresi , tempo di mobilizzazione attiva e durata dell' intervento (v. tab. 2)

Tab.2 Parametri clinici e demografici nei due gruppi

	PARACETAMOLO  (media $\pm$ DS)	PARACETAMOLO + CAFFEINA ( media $\pm$ DS)	P
DIURESI	4,39 $\pm$ 0,8	4,41 $\pm$ 0,83	0,899
MOBILIZZAZIONE ATTIVA	4,84 $\pm$ 1,24	4,97 $\pm$ 1,15	0,683
ETA'	63,23 $\pm$ 15,14	56,38 $\pm$ 12,79	0,064
DURATA INTERVENTO	61,55 $\pm$ 19,97	63,17 $\pm$ 14,76	0,723

L'età media dei pazienti nel gruppo P è di anni 63,23  $\pm$ 15,14 , quelli del gruppo C 56.38  $\pm$  12,79)

Il tempo di ripresa della diuresi è di 4.39  $\pm$  0.8 h nel gruppo P e di 4.41  $\pm$  0,83 h nel gruppo C

La mobilizzazione attiva espressa sempre in h risulta ripresa entro 4.84  $\pm$  1.24 h nel gruppo P e 4.97  $\pm$  1.15 h nel gruppo C

La durata dell'intervento valutata in basa alla durata di infusione di Propofol TCI risulta di 61.55  $\pm$  19.97 min. nel gruppo P e di 63.17  $\pm$  14,76 min. nel gruppo C

## **PONV**

La PONV analizzata confrontando i due gruppi di terapia non rileva differenze statisticamente significative : 9,7% nel gruppo P contro il 10,3% nel gruppo C. Sebbene il dato non sia correlato all'assunzione della caffeina e quindi non rientri nell'interesse di questo studio, si sottolinea una maggior frequenza di PONV nel sesso femminile (44,4%) rispetto al sesso maschile (3,9% ). (v. tab.3)

Tab.3 Presenza di PONV nei due gruppi e nei due generi

	PARACETAMOLO  n(%)	PARACETAMOLO + CAFFEINA  n(%)	M  n(%)	F  n(%)
PONV	3(9.7%)	3(10.3%)	2(3.9%)	4(44.4%)
P	1,00		<b>0,003</b>	

### ***Rescue Ricovero***

Il ricorso al Rescue durante la giornata di degenza presenta delle differenze non statisticamente significative anche se i soggetti del gruppo P ne hanno fatto più frequentemente ricorso ( 19,4% vs 3,4% ).(v. tab.4)

Tab.4 Ricorso al farmaco rescue durante la degenza

	PARACETAMOLO (%)	PARACETAMOLO + CAFFEINA (%)	p
Rescue	19.4%	3.4%	0,104



### ***Recupero delle attività di vita quotidiana***

La ripresa delle attività di vita quotidiana quali l'igiene personale (tabella 5) e la capacità di tornare alla precedente vita sociale (tabella 6) non hanno dimostrato una significativa differenza nei due gruppi . Le curve di sopravvivenza nei due gruppi non mostrano differenze significative ( rispettivamente  $p = 0,991$  e  $p = 0,139$  )

Tab.5 Tempi medi e mediani (in gg) di ripresa della propria igiene personale

TERAPIA	MEDIA (stima) in gg	MEDIANA (stima) in gg	INABILI DOPO 10gg	
			N	%
PARACETAMOLO	2.80	2.00	0	0%
PARACETAMOLO + CAFFEINA	2.79	2.00	1	3.4%

Un solo paziente in dieci giorni non è riuscito a riacquistare la capacità di riprendere la cura igienica della propria persona , dato non significativo in quanto il paziente riferisce di non essersi attenuto alle norme comportamentali consigliate , per cui dopo i primi giorni di benessere si è cimentato in sforzi fisici sconsigliati che gli hanno acutizzato fortemente il dolore e di conseguenza hanno ritardato il recupero delle attività di vita quotidiana.

Tab.6 Tempi medi e mediani (in gg) di ripresa della consueta vita sociale

TERAPIA	MEDIA (stima) in gg	MEDIANA (stima) in gg	INABILI DOPO 10 gg	
			n.	%
PARACETAMOLO	5.13	4.00	4	12.9%
PARACETAMOLO + CAFFEINA	4.20	4.00	1	3.4%

Come possiamo osservare i pz del gruppo P tornano alla consueta vita sociale in media dopo 5,13 gg contro i 4,20 gg dei pz del gruppo C , e con un tempo mediano relativamente basso. L'intervento a cui sono stati sottoposti i pazienti , un day-hospital e in anestesia locale con sedazione, giustifica la rapida ripresa della vita sociale in entrambi i casi nonostante vi sia un giorno di differenza a favore del gruppo C . Sebbene dallo studio di questa variabile non si riscontrino differenze significative tra i due gruppi, 4 pazienti del gruppo P(12,9%) e 1 paziente del gruppo C(3,4%) (v.tab.5) dichiarano di non aver recuperato nei dieci giorni la consueta vita sociale.(v.tab.6)

### ***Confronto del dolore durante il ricovero***

Nella fase di ricovero non si evidenziano differenze significative riguardo la scala di valutazione del dolore dichiarata ai tempi 0h, 2h,4h,6h. (v. tab.7)

Tab.7 Andamento del dolore durante il ricovero

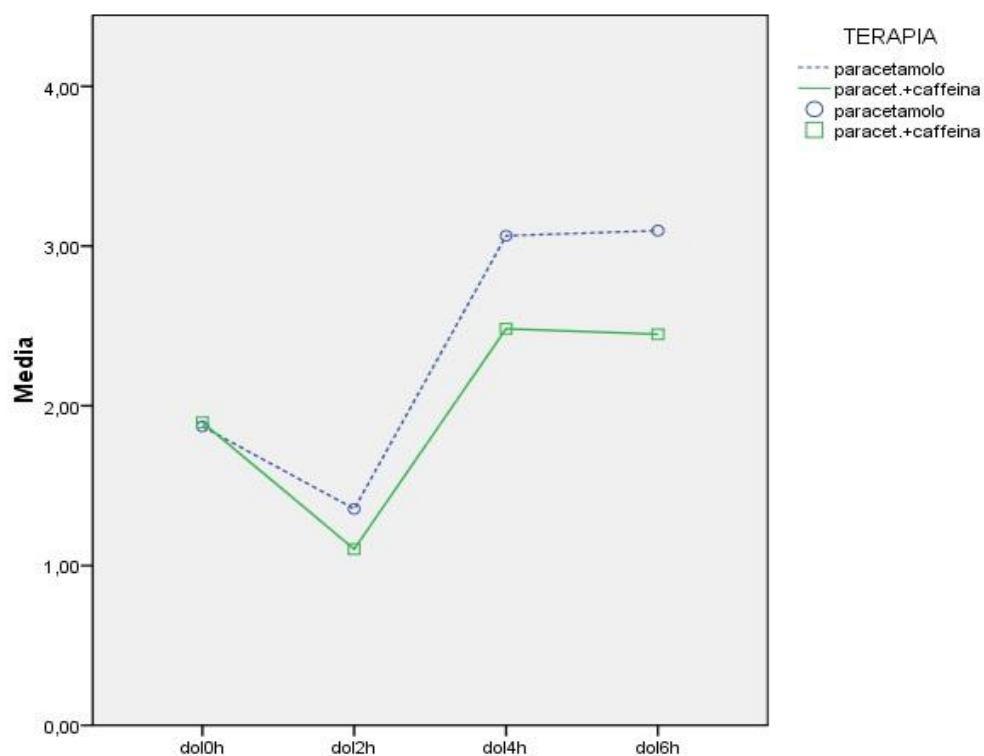
	PARACETAMOLO	PARACETAMOLO + CAFFEINA	p
DOLORE 0	1,87 $\pm$ 2,59	1,90 $\pm$ 2,65	0,980
DOLORE 2h	1,35 $\pm$ 2,03	1,10 $\pm$ 1,40	0,936
DOLORE 4h	3,06 $\pm$ 1,97	2,48 $\pm$ 1,53	0,283
DOLORE 6h	3,10 $\pm$ 2,12	2,45 $\pm$ 1,38	0,263

Tuttavia è possibile osservare come , partendo da un livello di dolore medio al tempo 0 praticamente sovrapponibile, le due linee tendono successivamente ad allontanarsi pur seguendo una stessa traiettoria (v. fig.1). Al tempo 2h la diminuzione così ben evidente della curva visualizzabile in entrambi i casi beneficia verosimilmente ancora dell'effetto anestetico locale insieme alla prima somministrazione di analgesico. La ripresa successiva del dolore rappresenta la conseguenza fisiologica dell'intervento chirurgico. Utilizzando una scala di valutazione del dolore NRS da 0 a 10 possiamo evidenziare come in entrambi i gruppi il livello di dolore dichiarato sia comunque piuttosto basso: a 4h una media di 3.06

$\pm 1.97$  nel gruppo P e  $2.4 \pm 1.53$  nel gruppo , e a 6h una media di  $3.10 \pm 2.12$  nel gruppo P e  $2.45 \pm 1.38$  nel gruppo C.(v. fig.1).

Da notare comunque che, anche se in maniera non statisticamente significativa , il gruppo C riferisce un valore inferiore di dolore .

Fig.1 Curve relative all'andamento del dolore durante la degenza nei due gruppi di studio



### ***Confronto del dolore nel postoperatorio***

Diversamente dallo studio del dolore durante il ricovero , in cui l'effetto analgesico maggiore nel gruppo C seppur visibile non è statisticamente significativo , l'andamento nei giorni successivi tra i due gruppi rileva una differenza statisticamente significativa in particolar modo nei primi 5 giorni dopo l'intervento. (v. tab.8)

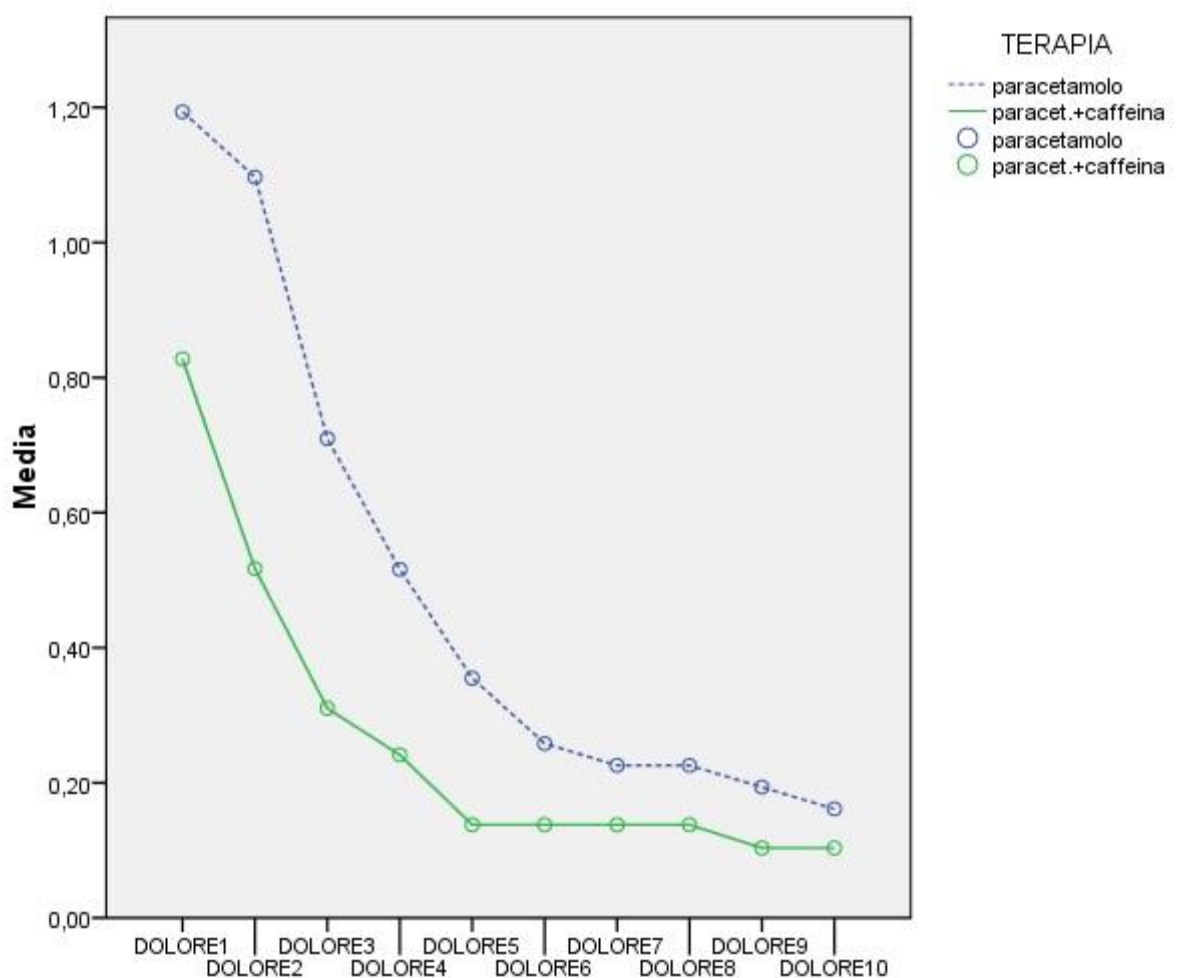
Tab.8 Andamento del dolore nei dieci giorni dopo l'intervento

	PARACETAMOLO ( media +/- SD )	PARACETAMOLO + CAFFEINA ( media +/- SD )	P
DOLORE 1	1,19 ± 0,75	0,83 ± 0,54	<b>0,041</b>
DOLORE 2	1,10 ± 0,70	0,52 ± 0,57	<b>0,001</b>
DOLORE 3	0,71 ± 0,69	0,31 ± 0,54	<b>0,011</b>
DOLORE 4	0,52 ± 0,68	0,24 ± 0,69	<b>0,017</b>
DOLORE 5	0,35 ± 0,55	0,14 ± 0,58	<b>0,020</b>
DOLORE 6	0,26 ± 0,51	1,14 ± 0,58	0,107
DOLORE 7	0,23 ± 0,50	0,14 ± 0,58	0,180
DOLORE 8	0,23 ± 0,50	0,14 ± 1,58	0,180
DOLORE 9	0,19 ± 0,40	0,10 ± 0,58	0,069
DOLORE 10	0,16 ± 0,37	0,10 ± 0,56	0,121

Questo risultato confermerebbe quindi una maggior efficacia analgesica nel gruppo di studio che ha ricevuto Paracetamolo + Caffeina ad indicare quindi il ruolo adiuvante analgesico di quest' ultima.

Per il RESCUE POST-OPERATORIO , corrispondentemente a valori più alti della scala del dolore nel gruppo P si rileva un n. di rescue significativamente più alto ( $1,55 \pm 2,59$  vs  $0,62 \pm 1,24$  ,  $p = \mathbf{0,040}$  )

Fig.2 Andamento dei punteggi della scala del dolore nei dieci giorni dopo l'intervento



La figura 2, che mostra l'andamento dei punteggi delle scale del dolore nei primi dieci giorni dopo l'intervento, evidenzia come al primo giorno sia già presente una differenza dei punteggi ; questa differenza può essere considerata un continuum con la fase finale immediatamente precedente la dimissione ( anche se valutate con due scale differenti).(v. fig.1)

L'andamento del dolore mostrato in figura 2 evidenzia una forbice significativamente più alta nel gruppo P rispetto al gruppo C nei primi 5 giorni. Da notare che al 5° giorno la % dei pazienti che dichiarano la scomparsa del dolore è significativamente più alta nel gruppo C rispetto al gruppo P ( 93,5% vs 67,7% ;  $p = \mathbf{0,033}$ ). Dal 6° al 10° giorno la curva P tende ad allinearsi e la differenza dei punteggi di dolore riferito non risulta più significativamente diverso. L'entità del dolore infatti con il passare dei giorni tende a diminuire fino alla totale scomparsa che si manifesta nel 96,6% dei pazienti del gruppo C vs l' 83,9% dei pazienti del gruppo P ( $p = 0,228$ ) .

### ***Recupero completo della piena efficienza fisica***

È stato infine valutato, tramite il confronto delle curve di sopravvivenza (v. fig.3) il tempo (in gg) necessario per un recupero completo della piena efficienza fisica.(v. tab.9)

Tab.9 Media e mediana dei tempi relativi al recupero completo della piena efficienza fisica

TERAPIA	MEDIA (stima in gg)	MEDIANA ( stima in gg)	P	INABILI AL DECIMO GIORNO	
				n.	%
PARACETAMOLO	7.29	7.00	<b>0,004</b>	11	35.5%
PARACETAMOLO + CAFFEINA	5.62	5.00		2	6.9%

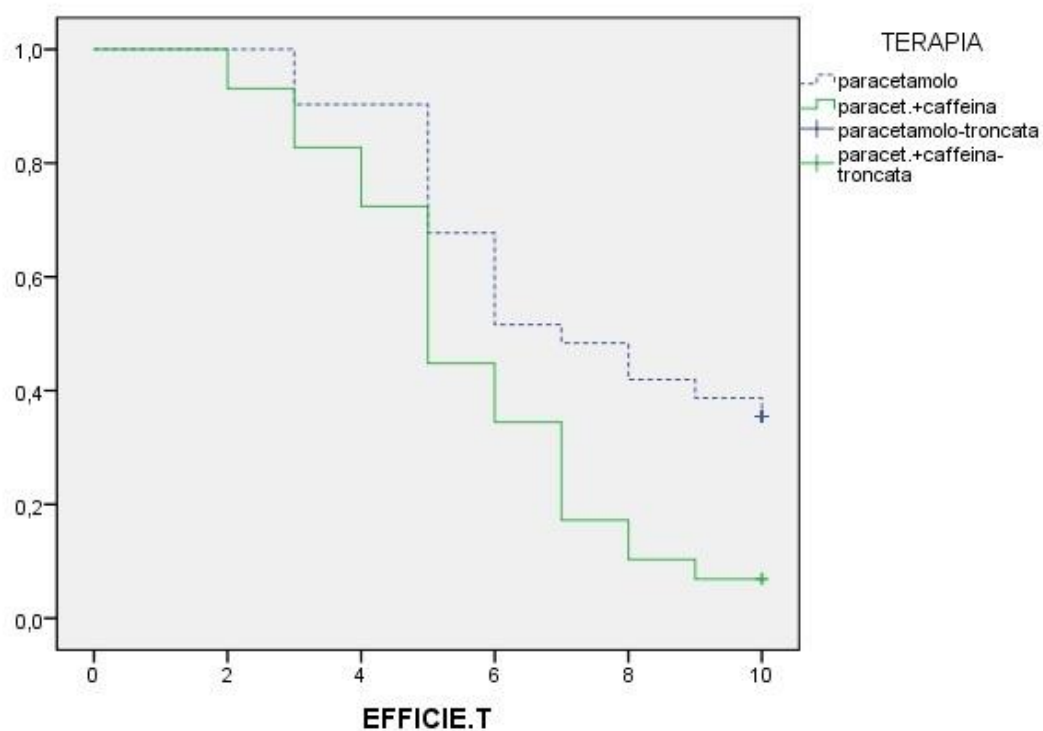
Dai dati risulta una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ( **p = 0 ,004** ) con una media di 7,29 nel gruppo P e 5,62 nel gruppo C e una mediana di 7,00 nel gruppo P e 5,00 nel gruppo C.

Non tutti i pz hanno raggiunto un completa efficienza fisica , nello specifico 11 pz nel gruppo P (35,5%) e 2 nel gruppo C (6,9%). Confrontando i due gruppi al decimo giorno postoperatorio quindi possiamo evidenziare un completo recupero nel 93,1% dei pazienti appartenenti al gruppo C contro il 64,5% nel gruppo P , differenza statisticamente significativa **p = 0,018**



Da questa analisi risulta quindi che i pazienti del gruppo C recuperano prima e in una percentuale maggiore la piena efficienza fisica rispetto al gruppo P nei dieci giorni di studio (v. appendice)

Fig.3 Curve relative al recupero di una piena efficienza fisica



## 8. Discussione e conclusioni

Dallo studio effettuato emerge una interessante azione adiuvante della Caffaina nell'analgesia indotta dal Paracetamolo nel dolore postoperatorio da ernioplastica inguinale. I pazienti che hanno assunto Paracetamolo(1000mg) + Caffaina(130mg) (gruppo C) hanno dichiarato un significativo miglioramento in termini di analgesia nei primi cinque giorni postoperatori rispetto ai pazienti che hanno assunto solo Paracetamolo(1000mg) (gruppo P).Questo beneficio si è tradotto in un ripristino più precoce della piena efficienza fisica e quindi in un miglioramento della qualità di vita postoperatoria dei pazienti del gruppo C.

I pazienti risultano uniformemente distribuiti nei due gruppi per età, per sesso, durata di intervento e dolore dichiarato al tempo 0 ( che coincide con la prima somministrazione dei farmaci) . In fase di ricovero non si sono riscontrate differenze significative di dolore , nonostante al momento della dimissione si possa già evidenziare un beneficio analgesico maggiore nei pazienti del gruppo C ( con un valore in base alla scala NRS di  $2,45 \pm 1,38$  vs  $3,10 \pm 2,12$  ). Una percentuale maggiore dei pazienti del gruppo P rispetto agli altri hanno inoltre fatto ricorso al farmaco Rescue durante il ricovero, sebbene il dato non sia statisticamente significativo (19,4% vs 3,4%). Non sono state evidenziate differenze nei tempi di mobilizzazione attiva e di diuresi post intervento : i pazienti sono riusciti a deambulare in media dopo 5 ore dall'inizio dell'intervento e hanno avuto tempi di diuresi leggermente inferiori ma in ogni caso uniformi nei due gruppi. È stata ricercata anche la presenza/assenza di PONV durante il ricovero , ed anche in questo caso non abbiamo osservato differenze tra i due gruppi ,bensì tra i generi ,laddove il 44,4% delle femmine e il

3,9% dei maschi hanno dichiarato almeno un episodio di PONV ( questo dato tuttavia non influenza i risultati dello studio).

Nell'intervista telefonica effettuata in decima giornata post-operatoria i pazienti sono stati sottoposti ad un questionario secondo protocollo in cui , oltre all'andamento del dolore nei dieci giorni post-operatori (valutato in termini quali assente, lieve, moderato-forte, fortissimo) è stato indagato l'avvenuto recupero delle attività di vita quotidiana semplici e complesse nonché il recupero del pieno benessere fisico. Evidenziamo differenze significative nel dolore dichiarato tra i due gruppi specialmente nei primi 5 giorni post-operatori: i pazienti del gruppo C hanno beneficiato di una maggiore analgesia ed hanno ottenuto un recupero post-operatorio completo in tempi minori rispetto ai pazienti del gruppo P (con una mediana di 5gg vs 7gg). Possiamo quindi confermare l'efficacia adiuvante della Caffeina somministrata con Paracetamolo. A rafforzare questa affermazione concorre anche un ricorso significativamente maggiore al Rescue dei pazienti del gruppo P rispetto agli altri. Il maggior effetto analgesico dell'associazione Paracetamolo+Caffeina rispetto al solo paracetamolo quindi:

-Ha contribuito ad un miglioramento più rapido della qualità di vita dei pazienti ( al 5°gg post-operatorio il 93,1% dei pazienti del gruppo C vs il 64,5% nel gruppo P hanno dichiarato un completo recupero post-operatorio)

-Ha limitato ai pazienti il ricorso al farmaco Rescue. Questo risultato è interessante perché spesso gli effetti collaterali degli analgesici di comune impiego (FANS) sono importanti e se ne consiglia un uso limitato. L'aggiunta di caffeina ad una stessa dose di analgesico ( in questo caso Paracetamolo) ha un effetto sinergico e permette quindi al farmaco di agire con una maggiore efficacia limitandone quindi il consumo e/o il ricorso ad altri farmaci. Questa azione sembrerebbe derivare da un insieme di meccanismi tra cui:

-L'antagonismo della caffeina con i recettori P1A1 e P1A2 dell'adenosina<sup>13</sup>

-L'effetto inibitorio sull'induzione della COX-2 e quindi sulla produzione di prostaglandine<sup>8</sup>

-La sua capacità di interferire con la farmacocinetica dei farmaci con cui viene assunta: la caffeina infatti ne aumenta l'assorbimento gastrico e di conseguenza la biodisponibilità per cui raggiungono più velocemente la concentrazione di picco plasmatico. Inoltre la caffeina diminuisce il flusso plasmatico epatico ( per la vasocostrizione operata dal blocco dei recettori dell'adenosina)<sup>19</sup> , di conseguenza rallenta il metabolismo dei farmaci metabolizzati a livello epatico (v. paracetamolo, ac. acetilsalicilico , diclofenac ,ergotamina...) e ne aumenta l'emivita .

-Infine si ipotizza che la caffeina possa interferire anche grazie alla sua azione psicotropa sulla componente emotiva attraverso una modulazione della percezione del dolore.<sup>18</sup>

Questa capacità della caffeina di adjuvare con meccanismo sinergico gli analgesici con cui viene somministrata si riflette in un beneficio anche in termini di spesa sanitaria , non richiedendo l'integrazione di altri farmaci per la copertura analgesica, come invece è accaduto nei pazienti che hanno assunto solo Paracetamolo. La formulazione somministrata nelle dosi indicate inoltre è stata ben tollerata, nessun paziente ha lamentato disturbi attribuibili alla caffeina quali ansia, insonnia,ipersecrezione acida o agitazione. Infine non si sono riscontrate differenze significative sul recupero delle attività di vita quotidiana semplici e complesse sebbene vi sia comunque un piccolo vantaggio nei pazienti appartenenti al gruppo C.

## 8. Bibliografia

1. Senese AOU. *Il management del dolore in area chirurgica, traumatologica e di pronto soccorso dell'età adulta. Ospedale senza Dolore* [cited 2014 05.2014]; Available from: [www.ao-siena.toscana.it/ospedale-senza-dolore/LG\\_ADULTO.pdf](http://www.ao-siena.toscana.it/ospedale-senza-dolore/LG_ADULTO.pdf).
2. Cobianchi S. *Nuovi trattamenti per il dolore infiammatorio e neuropatico*. Roma: Università di Roma Sapienza; 2010.
3. Wolfe MB, Pennington N. *Memory and judgment: availability versus explanation-based accounts*. *Mem Cognit*. 2000; 28(4): 624-34.
4. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Perri V, Spidalieri G. *Principi di neuroscienze*. Milano: CEA; 2003.
5. "dolore" CAci. *Linee Guida Aziendali per la cura della persona con dolore*. In: Veneto RdVIO, editor.
6. Bjorkman R, Hallman KM, Hedner J, Hedner T, Henning M. *Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P*. *Pain*. 1994; 57(3): 259-64.
7. Crawley B, Saito O, Malkmus S, Fitzsimmons B, Hua XY, Yaksh TL. *Acetaminophen prevents hyperalgesia in central pain cascade*. *Neuroscience letters*. 2008; 442(1): 50-3.
8. Fiebich BL, Lieb K, Hull M, Aicher B, van Ryn J, Pairet M, et al. *Effects of caffeine and paracetamol alone or in combination with acetylsalicylic acid on prostaglandin E(2) synthesis in rat microglial cells*. *Neuropharmacology*. 2000; 39(11): 2205-13.
9. Vellani V, Franchi S, Prandini M, Moretti S, Castelli M, Giacomoni C, et al. *Effects of NSAIDs and paracetamol (acetaminophen) on protein kinase C epsilon translocation and on substance P synthesis and release in cultured sensory neurons*. *J Pain Res*. 2013; 6: 111-20.

10. Paroli E. *Farmacologia generale, speciale e clinica. Tossicologia*. Roma: SEU; 1997.
11. Troy DB, Remington JP, Beringer P. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
12. Basurto Ona X, Martinez Garcia L, Sola I, Bonfill Cosp X. Drug therapy for treating post-dural puncture headache. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011; (8): Cd007887.
13. Sawynok J. Caffeine and pain. *Pain*. 2011; 152(4): 726-9.
14. Godfrey L, Yan L, Clarke GD, Ledent C, Kitchen I, Hourani SM. Modulation of paracetamol antinociception by caffeine and by selective adenosine A2 receptor antagonists in mice. *European journal of pharmacology*. 2006; 531(1-3): 80-6.
15. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 3: Cd009281.
16. Schachtel BP, Fillingim JM, Lane AC, Thoden WR, Baybutt RI. Caffeine as an analgesic adjuvant. A double-blind study comparing aspirin with caffeine to aspirin and placebo in patients with sore throat. *Archives of internal medicine*. 1991; 151(4): 733-7.
17. Diamond S, Freitag FG. The use of ibuprofen plus caffeine to treat tension-type headache. *Current pain and headache reports*. 2001; 5(5): 472-8.
18. Kraetsch HG, Hummel T, Lotsch J, Kussat R, Kobal G. Analgesic effects of propyphenazone in comparison to its combination with caffeine. *European journal of clinical pharmacology*. 1996; 49(5): 377-82.
19. Onrot j, Shaheen O, Biaggioni I, Goldreg MR, Feely J, Wilkinson GR, Hollister AS, Robertson D. Reduction of liver plasma flow by caffeine and theophylline . 1986
20. Choi SS, Lee JK, Suh HW. Antinociceptive profile of aspirin and acetaminophen in formalin substance P and glutamate pain models . 2001

## 9. Appendice

### Trattamento del dolore postoperatorio nell'ernia inguinale:

#### Studio paracetamolo versus Paracetamolo Caffeina

Pazienti da sottoporre a chirurgia dell'Ernia inguinale monolaterale in anestesia locale con sedazione

**Preanestesia:** 30 min prima dell'intervento somministrazione per os

- Paracetamolo 1000 mg effervescente (gruppo P)  
o
- Paracetamolo-caffeina (1000mg + 130 mg ) effervescente (gruppo C)

#### **Protocollo anestesia:**

Anestesia locale. Infiltrazione con miscela di anestetico locale composta da Ropivacaina 7,5 mg/ml(20 ml) + Lidocaina 2% (20 ml) + Soluzione Fisiologica ( 20 ml)

Sedazione: Infusione di Propofol TCI, target massimo 3 mcg / ml, con un target iniziale di 1 mcg /ml modulando il dosaggio in base alle condizioni cliniche ( in alternativa Propofol 1-3 mg/kg/h preceduto da un bolo di 0.5 - 1 mg/kg )

Se il paziente lamenta dolore somministrare Remifentanil a basso dosaggio ( 0,05 - 0,10 mcg/kg/h ) e il paziente esce dal protocollo. Ventilazione spontanea. Erogazione O<sub>2</sub> ( 3 l ) tramite cannule nasali dotate di monitoraggio respiratorio ( Et CO<sub>2</sub>).

Monitoraggio intraoperatorio : ECG, FR, SaO<sub>2</sub>, Et CO<sub>2</sub> in continuo, PA ogni 5 min.

Precauzioni particolari: attenzione alla frequenza respiratoria per eventuale depressione respiratoria indotta dai farmaci della sedazione.

Analgesia postoperatoria:

8 ore dopo la prima dose ripetere per os

- Paracetamolo 1000 mg effervescente (gruppo P)  
o
- Paracetamolo - Caffaina ( 1000 mg + 130 mg ) effervescente ( gruppo C )

Monitoraggio postoperatorio: ogni 2 h ( Sala Risveglio, + 4, +6, +8 dalla somministrazione preoperatoria ) durante la degenza e alla dimissione.

Dolore ( scala numerica NRS ) a riposo

Dolore ( scala numerica NRS ) al movimento (respiro profondo o flessione coscia)

PAM

PONV

Valutazione ripresa funzionale

Trattamento del dolore a casa dopo day surgery: ogni 8 ore per 3 giorni :

- Paracetamolo 1000 mg effervescente (gruppo P )  
o
- Paracetamolo - Caffaina ( 1000 mg + 130 mg ) effervescente ( gruppo C )

Rescue Ibuprofene 600 mg per os



Indagine telefonica in X giornata postoperatoria utilizzando questionario ad hoc per indagare su intensità del dolore a casa, ripresa funzionale, durata trattamento antalgico, numero rescue somministrate, soddisfazione del paziente.

Criteri di esclusione:

Pazienti Alcolisti o affetti da grave insufficienza epatica

Epilettici

Pazienti < 15 anni

Pazienti affetti da fenilchetonuria

Terapie a base di litio

Cognome	Nome		
Età	Peso	Inizio intervento h:	Fine intervento h:
Protocollo analgesia:			
30 min prima dell'intervento somministrazione per os			
-Paracetamolo 1000 mg ( gruppo P ) o Paracetamolo – Caffeina (1000 mg + 130 mg ) ( gruppo C )			
dopo 8 ore:			
-Paracetamolo 1000 mg ( gruppo P ) o Paracetamolo – caffeina ( 1000 + 130 mg ) ( gruppo C )			

# STUDIO:

# DATA

	1° dose Preanestesia tempo 0  h...	RR circa +2  h...	+4	+6	2°dose  + 8	Dimissione  h...
Dolore riposò ( NRS)						
Dolore movimento (NRS)						
FC						
PA						
FR						
PONV						
Diuresi						
Mobilizza- zione Attiva						
Rescue						

## **QUESTIONARIO POSTOPERATORIO**

( DA ESEGUIRE 10 GG DOPO LA DIMISSIONE)

Nome.....

Sesso.....età.....peso.....altezza.....intervento.....

titolo di studio.....professione.....

### 1. VARIAZIONE NEL TEMPO DEL:

Dolore: quando è scomparso?

	Dimissione	1°gg	2°gg	3°gg	4°gg	15°gg
0 assente						
1 lieve						
2 forte						
3 fortissimo						

Ponv: quando è scomparsa?

	Dimissione	1°gg	2°gg	3°gg	4°gg	7°gg
0 assente						
1 n occas						
2 n forte						
3 vomito						

Alimentazione: quando l'ha ripresa?

	Dimissione	1°gg	2°gg	3°gg	4°gg	7°gg
0 invariato						
1 diminuito						
2 aumentato						

Sonno

	Dimissione	1°gg	2°gg	3°gg	4°gg	8gg
0 invariato						
1 diminuito						
2 aumentato						

Fx urinaria: quando l'hai ripresa?

	Dimissione	1°gg	2°gg	3°gg	4°gg	7°gg
0 invariato						
1 diminuito						
2 aumentato						

Fx intestinale: quando l'hai ripresa?

	Dimissione	1°gg	2°gg	3°gg	4°gg	7°gg
0 invariato						
1 diminuito						
2 aumentato						

Attività sessuale: quando l'hai ripresa?

	Dimissione	1°gg	2°gg	3°gg	4°gg	7°gg
0 invariato						
1 diminuito						
2 aumentato						

Dopo quanti giorni/ore è stato in grado di:

guardare la tv/ ascoltare la radio

leggere un libro/giornale/rivista

riprendere la cura della persona (radersi truccarsi)

recuperare la piena efficienza fisica

riprendere la vita sociale (cene, cinema, frequentare persone)

riprendere l'attività lavorativa

## 2 Soddisfazione

Ha seguito le *prescrizioni terapeutiche* e le *norme comportamentali* consigliate?

0 si

1 saltuariamente

2 no

Ha ritirato i farmaci analgesici prescritti? ( ibuprofene )

Si

No

In particolare ha assunto la *terapia analgesica*:

0 secondo le prescrizioni ricevute

1 saltuariamente

2 mai

( nei casi 1 e 2 ) *Per quale motivo?*

Non ho avuto mai dolore

per timore di effetti collaterali  
per scarsa chiarezza nella prescrizione  
altro.....

Le *informazioni* ricevute sono state?

- 0 adeguate
- 1 insufficienti
- 2 incomplete

Tali informazioni hanno:

- 0 lasciato invariato il suo stato d'animo
- 1 tranquillizzata
- 2 agitata

Avrebbe preferito avere:

- 0 maggiori informazioni
- 1 non avere informazioni
- 2 esattamente le informazioni che ho ricevuto

Potendo scegliere *preferirebbe*:

- 1 essere dimesso la sera stessa dell'intervento
- 2 essere ricoverato in regime ordinario

perché.....

come giudica questa intervista:

0 utile

1 inutile

2 fastidiosa

Compilatore..... data.....